Année 1973 *N°*

58

FACULTÉ DE MÉDECINE - CHU CRÉTEIL

UNIVERSITÉ DE PARIS - VAL-DE-MARNE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe CORRÉGÉ

Né le 22 octobre 1948 à PARIS (12e)

Présentée et soutenue publiquement le *1973*

DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DES DYSGLOBULINÉMIES MONOCLONALES DANS UN SERVICE HOSPITALIER DE MÉDECINE GÉNÉRALE

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Président : Monsieur Bernard DREYFUS, *Professeur*

Editions de la Cour des Fermes
15, rue du Louvre - 75001 PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543902_0016

Année 1973 *N°*

FACULTÉ DE MÉDECINE - CHU CRÉTEIL

UNIVERSITÉ DE PARIS - VAL-DE-MARNE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe CORRÉGÉ

Né le 22 octobre 1948 à PARIS (12e)

Présentée et soutenue publiquement le *1973*

DÉPISTAGE SYSTÉMATIQUE DES DYSGLOBULINÉMIES MONOCLONALES DANS UN SERVICE HOSPITALIER DE MÉDECINE GÉNÉRALE

REVUE DE LA LITTÉRATURE

Président : Monsieur Bernard DREYFUS, *Professeur*

Editions de la Cour des Fermes
15, rue du Louvre - 75001 PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes parents,

l'affection dont ils m'ont entouré, le réconfort qu'ils m'ont toujours apporté, ainsi que leur aide matérielle m'ont permis de mener mes études.

Ils ont bien voulu réaliser l'impression de cet ouvrage.

Qu'ils trouvent ici la marque de ma profonde reconnaissance et de mon amour filial.

A ma femme,

pour le bonheur qu'elle fait régner au sein de notre foyer. Egalement pour l'aide qu'elle m'a apportée à la réalisation de ce travail.

En témoignage de mon amour.

A tous les miens,

A Monsieur le Professeur Bernard Dreyfus, Chef de Service Hématologie de l'hôpital Henri-Mondor à Créteil,

qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Je le prie de trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Charles Blatrix, Chef de service de Médecine générale de l'hôpital intercommunal à Créteil,

qui a bien voulu m'accueillir dans son service et me confier ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur J.M. Fine, Chef du Laboratoire d'Immunochimie du Centre National de Transfusion Sanguine,

dont les travaux font autorité dans le domaine concerné par cet ouvrage. Mes remerciements pour l'aide déterminante qu'il m'a apportée.

A nos Maîtres,

qui nous ont reçu dans leurs services.

A Monsieur le Docteur P. Marland, Ancien Chef de Service de Pneumologie à l'hôpital Albert Chennevier à Créteil.

A Monsieur le Professeur J. Lataste, Chef de Service de Chirurgie de l'hôpital intercommunal à Créteil.

A Monsieur le Professeur P. Vernant, Chef de Service de Cardiologie de l'hôpital Henri-Mondor à Créteil.

A Monsieur le Professeur G. Lepercq, Chef de Service de Pédiatrie de l'hôpital Léon Bernard à Brévannes.

avec mes remerciements pour l'enseignement qu'ils nous ont donné.

INTRODUCTION

Les hypergammaglobulinémies de type monoclonal, reconnues par les diverses méthodes d'électrophorèse, et par immunoélectrophorèse, sont caractéristiques par leur allure homogène à ces deux analyses : Pic étroit à l'électrophorèse, arc anormal de précipitation à l'immunoélectrophorèse. Les immunsérums spécifiques anti-chaînes légères Kappa et Lambda en précisent le caractère monoclonal.

Connues d'abord dans le myélome et dans la macroglobulinémie de Waldenström, ces dysglobulinémies ont ensuite été retrouvées chez des sujets apparemment indemnes de ces deux affections. Classées « asymptômatiques » ou « bénignes » ou « idiopathiques », ces anomalies ont alors fait l'objet de recherches chez des sujets âgés de plus de 65 ans par Hällen en 1964 (38), puis par Fine et Coll. en 1965 (26). La fréquence de telles dysglobulinémies est retrouvée par Hällen à 3 %, à 4 % par Fine. Les formes « bénignes asymptômatiques » ne représente en fait qu'une fréquence de 2 %.

En 1966, Axelsson et Coll. (3) effectuent un dépistage systématique sur près de 7 000 Suédois. Ils montrent que la fréquence des dysglobulinémies monoclonales augmente avec l'âge. En 1968, les sujets dépistés par cette enquête sont à nouveau examinés.

En 1971, Clauvel, Danon et Seligmann montrent l'évolution de 54 cas de dysglobulinémies monoclonales bénignes asymptômatiques (que nous désignerons à présent D.M.B.A.), avec un recul de trois ans au moins.

En 1972, Fine et Coll. publient une enquête portant sur 13.200 donneurs de sang bénévoles. La fréquence y est variable selon les régions, de 0,1 % à 0,3 %. Il nous a donc semblé utile de rechercher :

— La fréquence avec laquelle une hypergammaglobulinémie monoclonale peut être retrouvée dans un service hospitalier de médecine générale, par une recherche systématique quel que soit le contexte clinique.

— Les critères permettant de distinguer les dysglobulinémies asymptômatiques, du myélôme et de la macroglobulinémie.

— En fin l'importance prise par ces divers types de dysglobulinémies dans notre statistique.

CHAPITRE I

MATÉRIEL ET MÉTHODES

a) Matériel d'étude

Notre étude porte sur 506 malades hospitalisés dans un service de médecine générale, de l'hôpital intercommunal de Créteil, comportant 70 lits de femmes, 30 lits d'hommes, durant la période du 30 avril 1972 au 30 avril 1973.

Cet effectif ne correspond pas, en fait, à la totalité des malades hospitalisés durant cette période d'un an. En effet, les dossiers de certains ne pouvant être complets, ont dû être écartés. Il s'agissait :

— Des malades dont l'état ne nécessitait qu'une hospitalisation très brève, ou étant sortis prématurément contre avis médical.

— Des malades ayant été transférés rapidement dans d'autres services.

— Enfin des malades décédés durant les premières heures d'hospitalisation.

Notre statistique fait ressortir, pour ces 506 malades, 327 femmes pour 179 hommes, l'âge moyen étant de 56 ans

	15 à 20 ans	20 à 29 ans	30 à 39 ans	40 à 49 ans	50 à 59 ans	60 à 69 ans	70 à 79 ans	80 à 89 ans	90 à 99 ans
Nombre	26	63	60	53	67	76	81	67	13
Fréquence	0,051	0,124	0,118	0,105	0,132	0,150	0,160	0,132	0,026

Chaque malade, quelle que soit la cause de son admission, a fait l'objet d'un dossier comprenant :

— Diagnostic à l'entrée et à la sortie.

— Examens biologiques systématiques : vitesse de sédimentation des hématie et électrophorèse des protéines du sérum, qui sont nos deux examens essentiels pour le dépistage des dysglobulinémies. Par ailleurs, hémogramme, dosages des protéines plasmatiques et urinaires.

b) Méthodes d'étude des protéines sériques et urinaires

Le sang prélevé stérilement sur tube sec est ensuite centrifugé.

L'électrophorèse du sérum est effectuée sur gel d'acétate de cellulose, ce substrat permettant la révélation de pics étroits non visibles en électrophorèse sur papier. Les bandes préalablement conservées dans une solution de méthanol à 35 %, sont immergées :

— Soit dans un tampon Véronal *Na* 0,04 *M, pH* 9,2 (8,24 g diéthylbarbiturate de sodium pour 1.000 ml).

— Soit dans un tampon Tris + Véronal + Véronal *Na* 0,05 *M, pH* 8,8 (7,20 g + 1,84 g + 10,30 g pour 1.000 ml) qui évite particulièrement les distorsions.

La migration se fait sur portoir de 11 cm (migration de 6 cm), sous une différence de potentiel de 200 V dans le premier cas, durée 75 mn. Dans le deuxième cas, elle dure 2 heures sous une d.d.p. de 140 volts.

Coloration durant 5 mn par rouge Ponceau ou noir amide.

Un éventuel pic gammaglobulinique (pouvant d'ailleurs migrer dans la zone des alpha 2 ou des bêtaglobulines) est alors repéré par simple observation à l'œil nu, cette méthode, pour un observateur entraîné, nous semblant aussi fidèle et sensible que l'appréciation par appareil densitométrique. Elle réalise de plus une importante économie de temps, et se trouve beaucoup moins onéreuse pour le laboratoire hospitalier qui doit la pratiquer de façon systématique. Elle met même parfois en évidence des pics très étroits qui passeraient inaperçus par la méthode colorimétrique.

Toute anomalie protéique à caractère monoclal une fois dépisté par cette méthode, est étudiée par différentes techniques d'identification et de dosage :

1) L'analyse immunoélectrophorétique permet d'établir le type immunochimique de l'anomalie, et donc de la rattacher à une classe d'immunoglobulines normales.

On pratique tout d'abord une analyse comparative d'un sérum humain normal et du sérum du malade, à l'aide d'un immunsérum anti-sérum humain

total, possédant les anticorps antigamma *G*, antigamma *A*, antigamma *M*. Nous utilisons dans notre étude celui de la Croix Rouge Néerlandaise. Cette analyse est ensuite répétée avec des immunsérums spécifiques antigamma *G,* puis antigamma *A,* puis antigamma *D*. Enfin même opération avec le sérum du malade traité par le chlorhydrate de cystéine selon la technique de Burtin, à l'aide d'un immunsérum spécifique antigamma *M*. L'immunsérum antigamma *G* était ici, produit par le C.N.T.S. (Dr Fine); les autres immunsérums spécifiques par le C.D.T.S. de Rouen.

Ces différentes analyses permettent donc de définir le type gamma *G*, gamma *A* ou gamma *M* de la dysglobulinémie.

(Pour cette partie de notre étude, ainsi que pour les suivantes, nous exprimons notre reconnaissance à M. le docteur J.-M. Fine, qui a bien voulu se charger de la réalisation de ces analyses.)

2) Reste ensuite à confirmer le caractère monoclonal de l'anomalie sérique. Celui-ci est affirmé par l'unité immunochimique de la protéine anormale, qui ne peut donc comporter qu'un seul type de chaîne légère : Kappa ou Lambda.

L'analyse est effectuée successivement au moyen d'immunsérums spécifiques de l'une et de l'autre de ces deux chaînes.

3) La confirmation des résultats obtenus est apportée par l'électrophorèse en gel d'amidon. Cette méthode permet une résolution très fine des protéines plasmatiques, et de plus un effet de filtration. Ainsi :

— Les protéines gamma *M*, de haut poids moléculaire, restent dans la fente de départ.

— Les protéines gamma *A* ont toujours une migration anodique et sont toujours hétérogènes (car elles forment des polymères de la molécule 7 S).

— Les protéines gamma *G* présentent toujours un aspect de microhétérogénéité. Elles ont presque toujours un déplacement cathodique. Certaines peuvent cependant migrer vers l'anode.

4) La mesure quantitative des immunoglobulines sériques est réalisée selon la technique d'immunodiffusion radiale décrite par Mancini (54).

5) Les urines sont analysées par simple électrophorèse sur papier, après avoir été concentrées 20 fois par dialyse contre de la polyvinylpyrolidone, puis immunoélectrophorèse en utilisant les immunsérums antichaîne légère Kappa puis Lambda.

Au total, on voit donc que la particularité de notre travail réside dans l'étude systématique de la vitesse de sédimentation et de l'électrophorèse systématique des protéines, ces examens étant complétés, devant toute

anomalie, par l'électrophorèse des urines concentrées et l'analyse immuno-électrophorétique du sérum et des urines.

Cette méthode permet donc le dépistage des dysglobulinémies monoclonales, à l'exception toutefois des myélomes dont la seule traduction biologique est une protéinurie de Bense Jones. En effet, le caractère de thermosolubilité de cette protéinurie peut échapper aux examens de routine, et d'autre part, la concentration et l'électrophorèse systématiques des urines sont encore peu réalisables sur une grande échelle. Cependant ce type de myélôme ne correspond au plus qu'à 10 à 20 % du total des maladies de Kahler.

L'étude des dossiers comportant une dysglobulinémie était approfondie :

— Tant sur le plan clinique : recherche d'adénopathies, d'une hépato ou d'une splénomégalie, d'algies variées ou de signes de compression nerveuse, d'un syndrome hémorragique, de signes d'insuffisance rénale, de suppuration chronique, etc.

— Que sur le plan des examens complémentaires :

- Myélogramme,
- Radiographies du squelette,
- Signes biologiques d'insuffisance rénale.

CHAPITRE II

RÉSULTATS

Nous avons écarté les hypergammaglobulinémies d'aspect non monoclonal sur l'électrophorèse en gel d'acétate de cellulose. En cas de doute, nous avons procédé à un contrôle selon les modalités décrites au chapitre I.

Pour deux de nos malades, une dysglobulinémie monoclonale était très probable, mais leur dossier étant incomplet, nous avons dû les écarter de notre statistique générale. Nous allons cependant relater brièvement ces deux observations.

L'une Madame Leg, âgée de 53 ans, admise pour obésité, présentait :

— Une V.S. à 29/57 (1re et 2e heure),

— Un hémogramme normal, ainsi que le myélogramme.

— Les radiographies de squelette ne montraient qu'une arthrose lombaire.

— L'examen clinique ne montrait ni gros foie ni grosse rate, ni adénopathies palpables.

— Surtout l'électrophorèse révélait un pic discret dans la zone des gammaglobulines. L'immunoélectrophorèse montrait une augmentation des Ig *M*, alors que les Ig *G* et les Ig *A* restaient ,normales. Le dosage pondéral confirmait l'augmentation des Ig *M* à 2,1 g/1 et le taux normal des Ig *G* et des Ig *A*.

Malheureusement, l'analyse immunologique avec les immunsérums anti-chaînes légères n'ayant pas été faite, nous ne pouvons affirmer le caractère monoclonal de cette anomalie.

Le deuxième cas est celui de M. C., 85 ans, admis pour accident vasculaire cérébral.

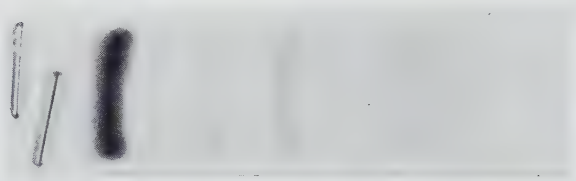
Il présentait à la radio une opacité pulmonaire, dont l'étiologie n'a jamais été précisée. Sa V.S. était très élevée à 97/125, avec, à l'hémogramme, une hyperleucocytose à polynucléaires et une anémie.

L'électrophorèse montrait un pic indiscutable dans la zone des gammaglobulines. Cette anomalie n'a malheureusement été retrouvée qu'à postériori, M. C. devant décéder rapidement en service de réanimation. Son myélogramme était normal.

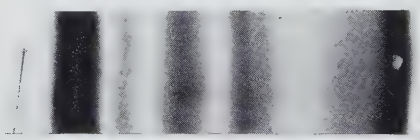
Si l'on écarte ces deux dossiers, il nous reste six cas de malades porteurs de dysglobulinémies monoclonales. Leurs électrophorèses sur acétate de cellulose sont reproduites à la figure I.

Electrophorèses en acétate de cellulose montrant le pic disglobulénimique de nos huit sérums

Sérum humain normal



N° 1. — Mme CHE.

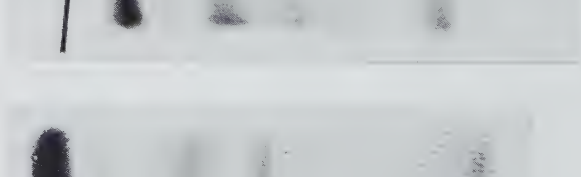


N° 2. — M. SMA.

N° 3. — Mme LEV.

N° 4. — Mme RIZ.

N° 5. — M. BAU.



N° 6. — M. MAR.

Annexe
N° 7. — Mme LEG.

N° 8. — M. CO.

Nous allons envisager d'abord les causes de leur admission, ainsi que les résultats des examens systématiques demandés à l'entrée (tableau I)

TABLEAU I

N°	Nom	Sexe	Age	Cause d'admission	V.S.	Protéines	
						plasmatiques	urinaires
						(g/l)	(g/l)
1	CHE.	F.	86	Altération E.G.	1re h. 25 2e h. 57	76	0
2	SMA.	M.	37	Hémoptysie	6 17	77	0
3	LEV.	F.	73	Suspisc. myélome	115 124	95	0,60
4	RIZ.	F.	83	Synd. néphrot.	80 120	45	2,5
5	BAU.	M.	67	Dyspnée	14 30	78	0
6	MAR.	M.	92	Bronchite chron.	53 82	79	0,60
				ANNEXE I			
				(Il s'agit des deux cas éliminés pour dossier incomplet)			
7	LEG.	F.	53	Obésité	29 57	77	0
8	CO.	M.	85	A.V.C.	97 125	69	0

Une première constatation s'impose : l'âge moyen de nos six malades (73 ans) est nettement supérieur à la moyenne d'âge du service : 56 ans. Nous allons maintenant envisager la répartition, suivant les classes d'âge, des effectifs du service et de nos six malades.

TABLEAU II

Age	Effectif total		Dysglobulinémies monoclonales	
	Nombre	Fréquence	Nombre	Fréquence
15 à 20 ans	26	0,051	0	0
20 à 29 ans	63	0,124	0	0
30 à 39 ans	60	0,118	1	0,002
40 à 49 ans	53	0,105	0	0
50 à 59 ans	67	0,132	0	0
60 à 69 ans	76	0,150	1	0,002
70 à 79 ans	81	0,160	1	0,002
80 à 89 ans	67	0,132	2	0,004
90 à 99 ans	13	0,026	1	0,002

L'effectif total est celui des 506 malades passés en un an dans notre service. La fréquence pour chaque classe d'âge, est exprimée en fonction des 506 malades.

Il n'y a que peu de choses à dire de la répartition quant au sexe : 3 femmes pour 3 hommes dans les six cas qui nous intéressent, 327 femmes pour 179 hommes pour l'ensemble des dossiers (rapport 1,9).

Dans un seul cas (n° 3), le diagnostic de myélome était suspecté dès l'entrée. Dans trois cas seulement (3, 4, et 6), nous avons une élévation franche, supérieure à 50 à la 1re heure, de la vitesse de sédimentation globulaire ; ces trois cas étant également les seuls pour lesquels nous enregistrions une protéinurie.

Le taux des protéines plasmatiques n'est élevé que dans le cas n° 3 (95 g/l) les autres malades ayant une protéinémie sensiblement normale, eût égard au taux habituellement considéré comme normal dans notre hôpital (70 à 75 g/l). La seule hypoprotéinémie est expliquée par un syndrôme néphrotique.

Nous allons maintenant examiner les résultats apportés par les analyses plus spécialisées (tableau III).

TABLEAU III

N°	Nom	Constituant monoclonal	Quantité mg/ml	Chaîne légère	Autres Ig sériques	P.B.J.	V.S.(rappel)
1	CHE.	Ig G	26,6	Lambda	Ig A = 0 Ig M = 0	tr. Lambda	25/57
2	SMA	Ig G	9,8	Lambda	Ig A Nle Ig M Nle	0	6/17
3	LEV.	Ig G	39	Kappa	Ig A = 0 Ig M = 0	Kappa	115/124
4	RIZ.	Ig G	6,4	Lambda	Ig A ↘ Ig M = 0	Lambda	80/120
5	BAU.	Ig G	7,5	Kappa	Ig A Nle Ig M Nle	0	14/30
6	MAR.	Ig A	16	Kappa	Ig G Nle Ig M ↘	Kappa	53/82

Nous allons préciser le contexte clinique dans lequel ces dysglobulinémies ont été retrouvées, ainsi que les examens complémentaires non encore cités dans les tableaux I et III.

Nous n'envisagerons la discussion de ces observations qu'après un rappel des travaux déjà effectués sur ce sujet, afin de posséder tous les éléments nécessaires à cette discussion.

Observation n° 1

Madame Che., née le 3-1-1887, suivie de longue date (1956) en consultation pour troubles digestifs (vomissements) avec lithiase biliaire fréquemment surinfectée, dont elle refuse l'exérèse. Zona en 1971. Entre dans le service pour altération de l'état général.

A l'examen : organes hématopoïétiques normaux.

Hémogramme : anémie à 3.000.000 et leucopénie (3.000 G.B.).

V.S. sensiblement normale (25/57).

A l'électrophorèse : pic monoclonal au niveau des gammaglobulines, de type Ig *G* Lambda d'après l'immunologie. Les autres gammaglobulines sont effondrées, il existe des traces de protéine de Bence-Jones urinaire.

Myélogramme : 2 % de lymphocytes et 12 % de plasmocytes dont quelques plasmoblastes.

Radios de squelette : Arthrose et ostéoporose étendues.

Au total, maladie de Kahler certaine car chute des Ig *A* et des Ig *M*, plasmoblastose médullaire et ostéoporose (outre le pic d'Ig *G* et la P.B.J.).

Madame Che., est traitée par cyclophosphamide et plasmaphérèses. Elle décède 18 mois après la découverte de sa maladie, dans un tableau d'insuffisance cardiaque post-infarctus.

N° 1. — Mme CHE.

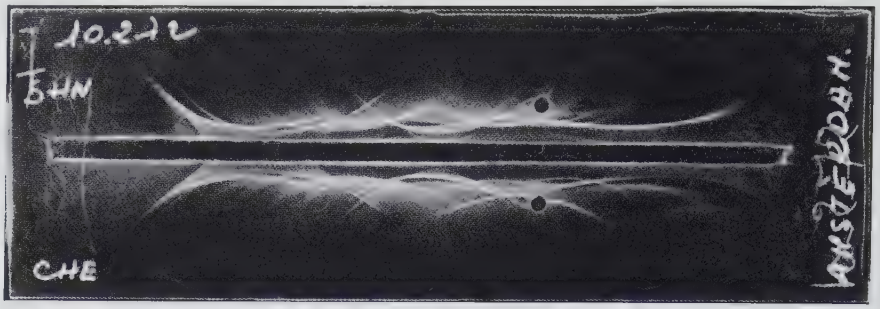
Electrophorèse sur papier

sang

urines

Immunoélectrophorèses

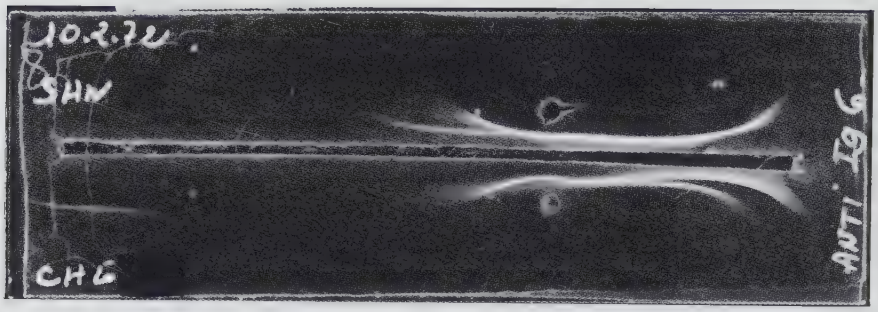
anti-sérum total



T

M

anti Ig *G*



T

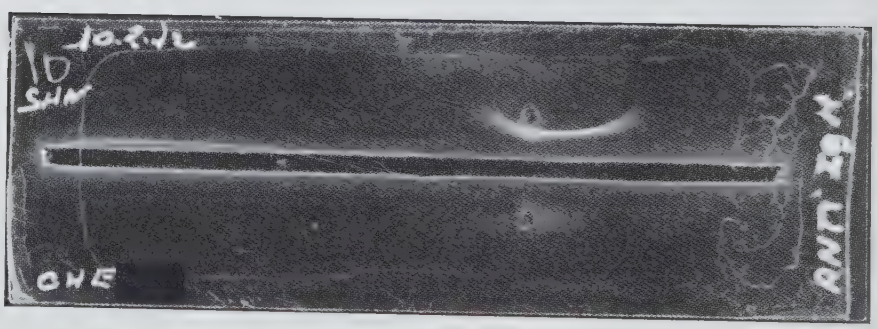
M

anti Ig *A*

T

M

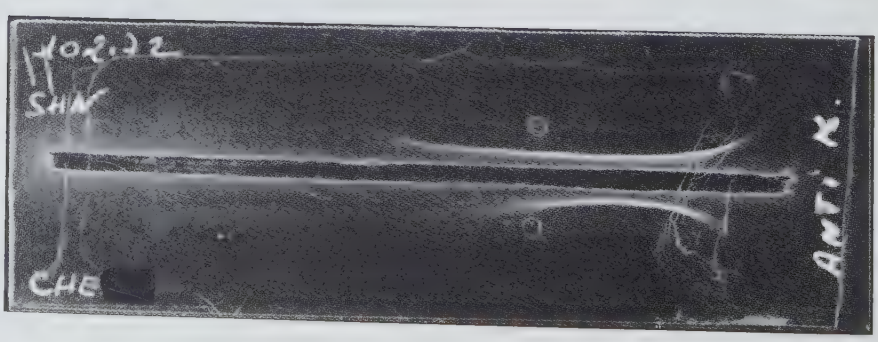
anti Ig *M*



T

M

anti-Kappa



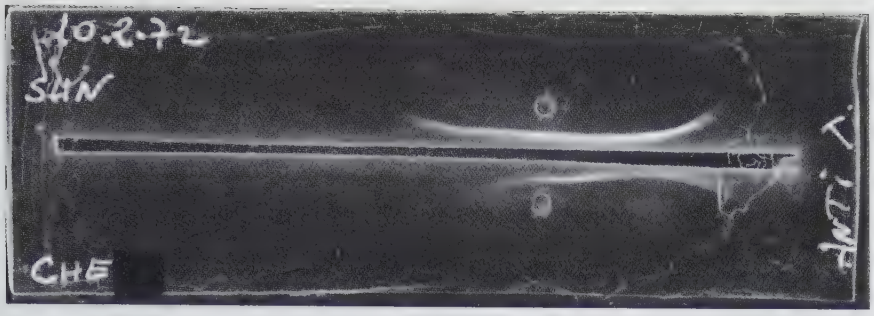
T

M

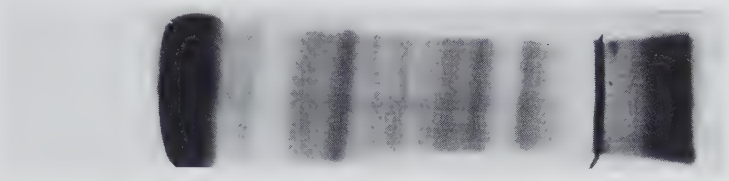
T

anti-Lambda.

M



Electrophorèse sur gel d'amidon ***(sérum)***



Observation n° 2

M. Sma., né le 25-2-1935 en Algérie, où il vit jusqu'en 1955. Hospitalisation en 1972 à Ville Evrard pour hallucinations auditives.

Entre dans le service pour hémoptysies répétées, dont on ne retrouve pas la cause, ni par radiographies, ni par bronchoscopie ; la coagulation étant d'autre part entièrement normale à tous les stades.

Rien de particulier à l'examen clinique.

Hémogramme et V.S. sont normaux, pas de protéinurie.

Hypergammaglobulinémie à l'électrophorèse, qui se révèle monoclonale de type Ig *G* Lambda, les Ig *A* et Ig *M* étant par ailleurs normales.

Pas de protéinurie de Bence-Jones

Les radios de squelette sont normales.

Le myélogramme est entièrement normal.

M. S. ne reçoit aucune chimiothérapie. Une surveillance annuelle est instituée.

N° 2. — M. SMA.

Electrophorèse sur papier

sang

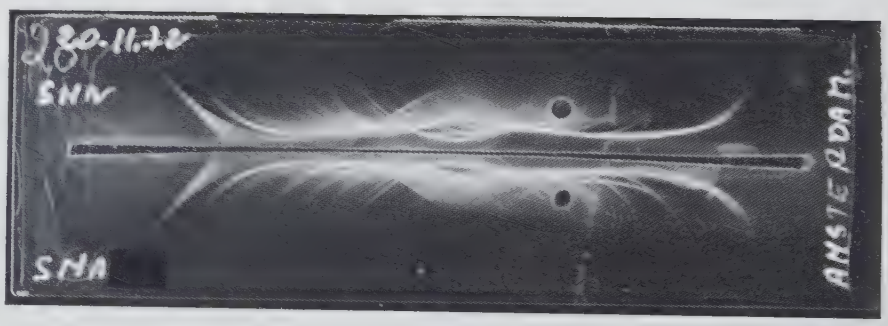
urines

Immunoélectrophorèses

T

Anti-sérum total

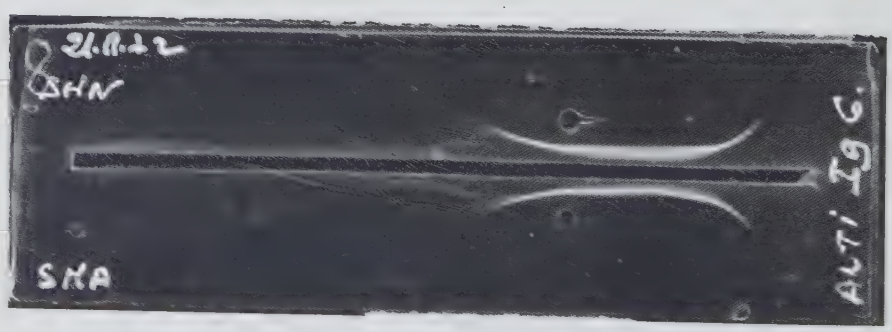
M



T

Anti Ig *G*

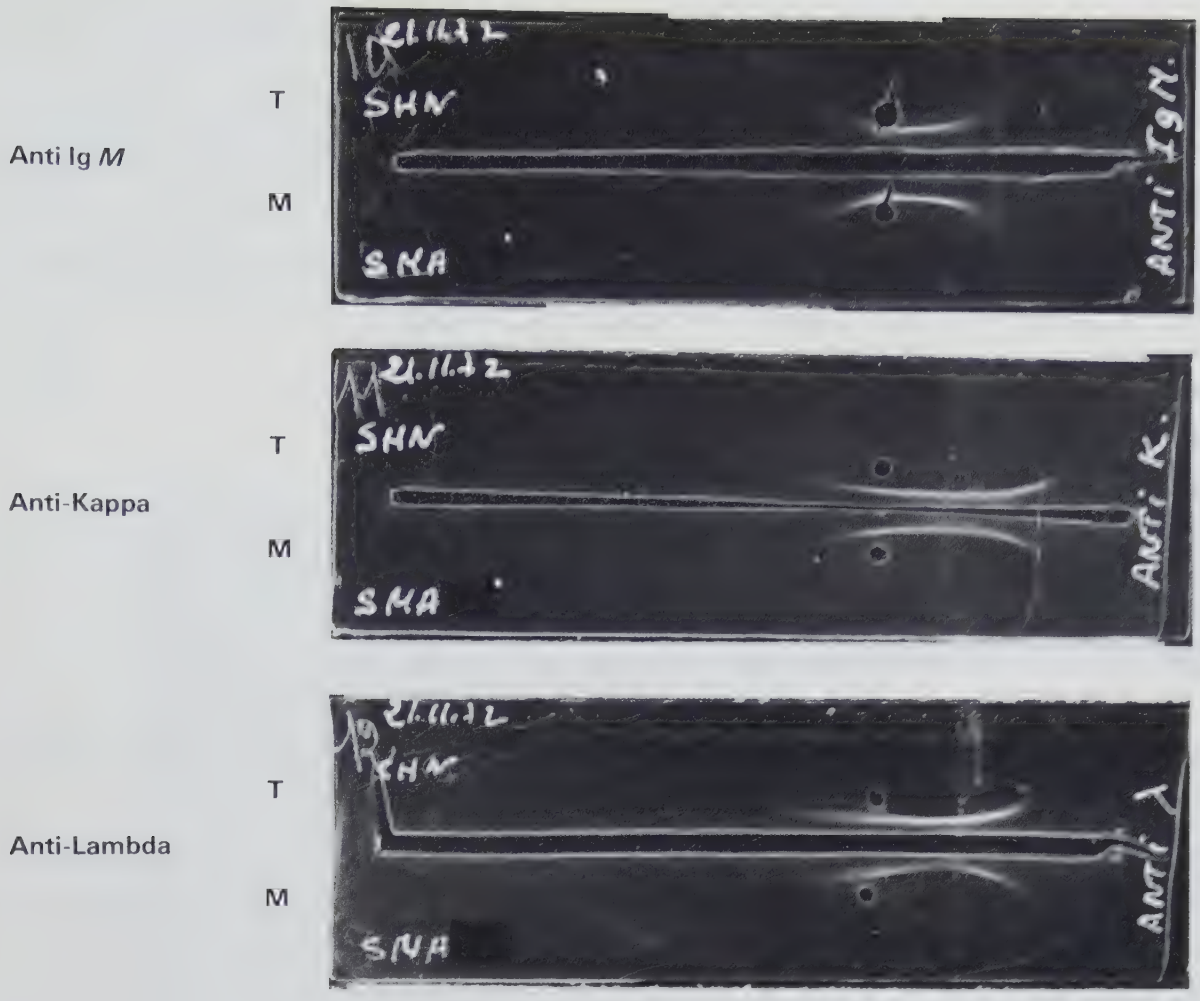
M



T

Anti Ig *A*

M



Observation n° 3

Madame Lev., née le 5-10-1900, entre dans le service pour suspiscion de myélome, un examen fait en ville à la suite d'une bronchopneumonie montrant :

V.S. 102/118.
Protides sériques 90 g/l.
35 % de gammaglobulines à l'électrophorèse.

A l'examen : Mme L. souffre d'algies diffuses. Pas d'hépato ni de splénomégalie, pas d'adénopathies.

Hémogramme normal.
V.S. 115/124
Coagulation normale
Protéinurie 0,60 g/l.

L'électrophorèse confirme la présence d'un dysglobulinémie dont on précise le type : Ig *G* Kappa. Effondrement des Ig *A* et Ig *M*. Protéinurie de Bence Jones de type Kappa.

Le myélogramme est très pauvre, avec présence de plasmocytes et de plasmoblastes.

Les radiographies montrent des fractures costales (sans notion de traumatisme), avec ostéoporose diffuse et lacunes au niveau de la voûte crânienne, du rachis et du bassin.

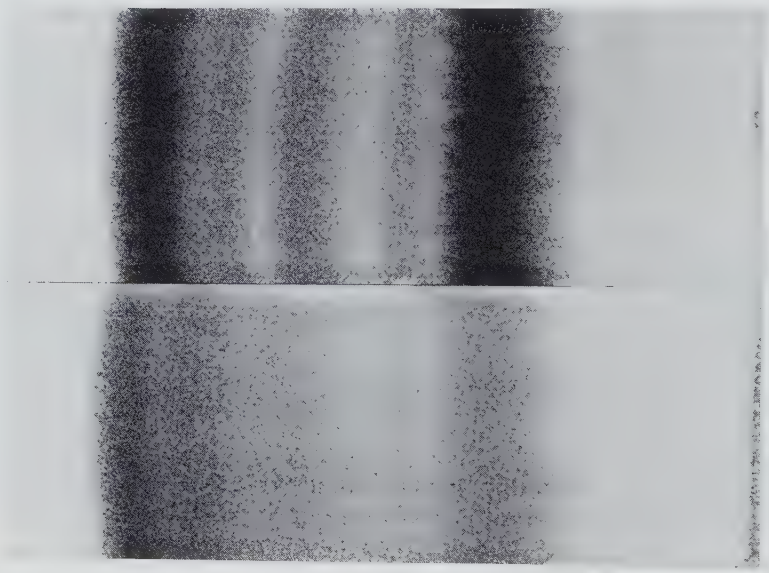
Il s'agit donc d'un tableau complet et typique de maladie de Kahler, qui est actuellement traitée par le cyclophosphamide.

N° 3. — Mme LEV

Electrophorèse sur papier

sang

urines

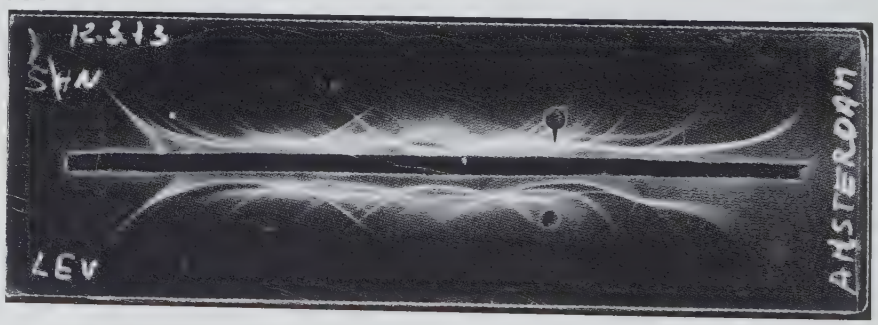


Immunoélectrophorèses
Sérum

T

Anti-sérum total

M



T

Anti Ig *G*

M

Anti Ig *A*

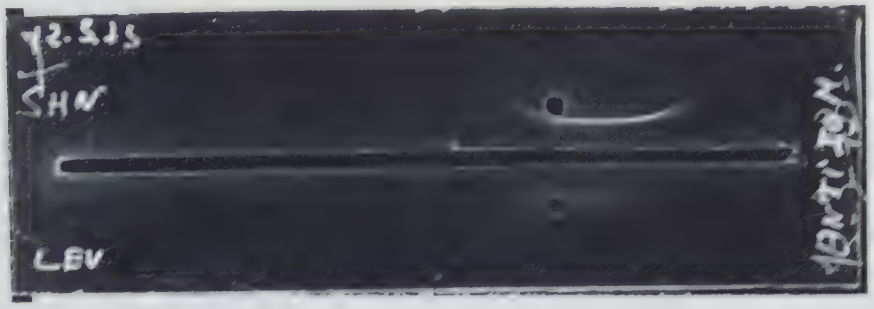
T

M

Anti Ig *M*

T

M

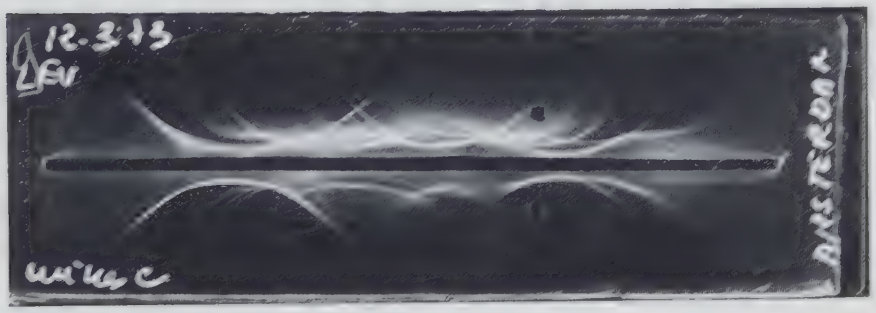


Urines

Anti-sérum total

M

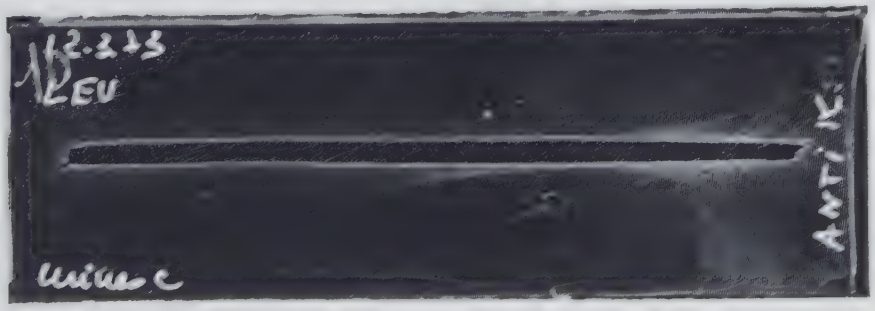
T



Anti-Kappa

M

T

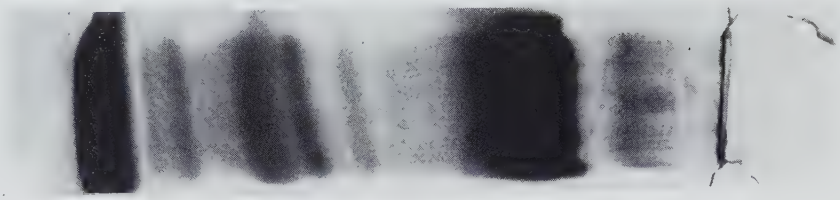


Anti-Lambda

M

T

Electrophorèse sur gel d'amidon *(sérum)*



Observation n° 4

Madame Riz., née le 20-11-1890, est admise pour syndrôme néphrotique révélé depuis un an. La malade se plaint d'autre part de douleurs lombaires et de céphalées, d'asthénie.

L'examen clinique est normal, mis à part les œdèmes des membres inférieurs.

Les examens complémentaires montrent :

Une hyperleucocytose (11.000 G.B.)
Une V.S. accélérée à 80/120.

Une bande étroite gammaglobulinique de type Ig *G* Lambda, les globulines Ig *A* et Ig *M* étant effondrées ou nulles. Présence de chaines Lambda dans le sérum.

Une protéinurie (2,5 g/1) faite d'albumine, de alpha 1 et alpha 2 globulines, sidérophilline, gammaglobuline Ig *G* et de chaîne légère Lambda.

Le myélogramme est pauvre, avec discrète infiltration lymphoplasmocytaire en rapport avec l'hypoplasie des autres lignées.

Les radios de squelette ne montrent qu'une opacité crânienne, sans doute en rapport avec un méningiôme.

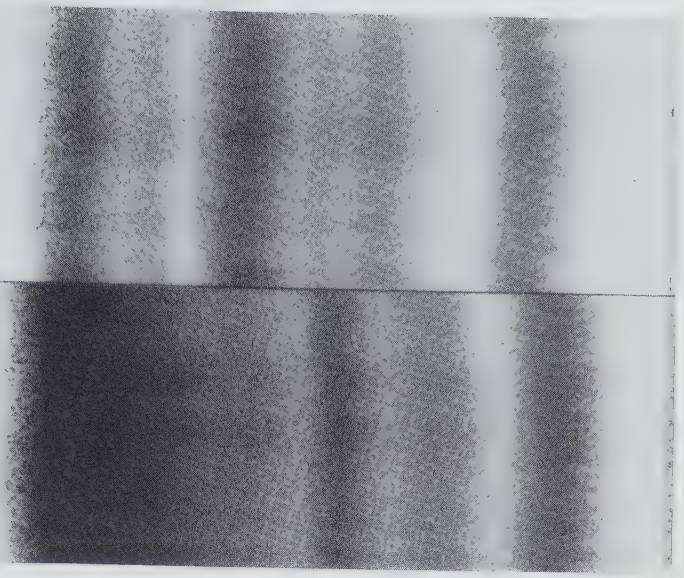
Au total, devant le pic monoclonal, la V.S. très accélérée, l'effondrement des Ig *A* et des Ig *M*, la protéinurie de Bence Jones, Mme Riz., est mise au traitement par le cyclophosphamide ; malgré l'absence de plasmoblastose médullaire et l'absence de lacune évocatrice de myélôme.

N° 4. — Mme RIZ.

Electrophorèse
sur papier

sang

urines

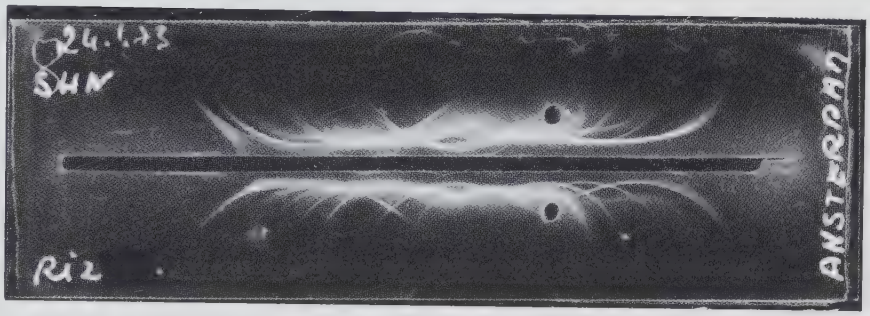


Immunoélectrophorèses
sérum

T

Anti-sérum total

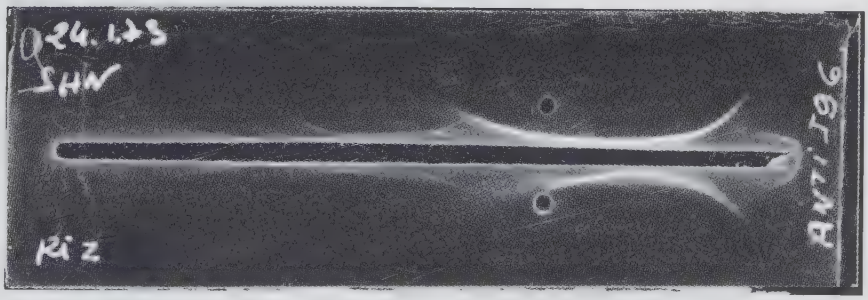
M



T

Anti Ig *G*

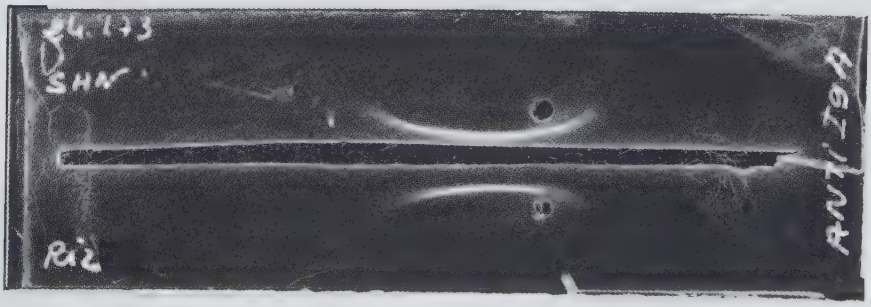
M

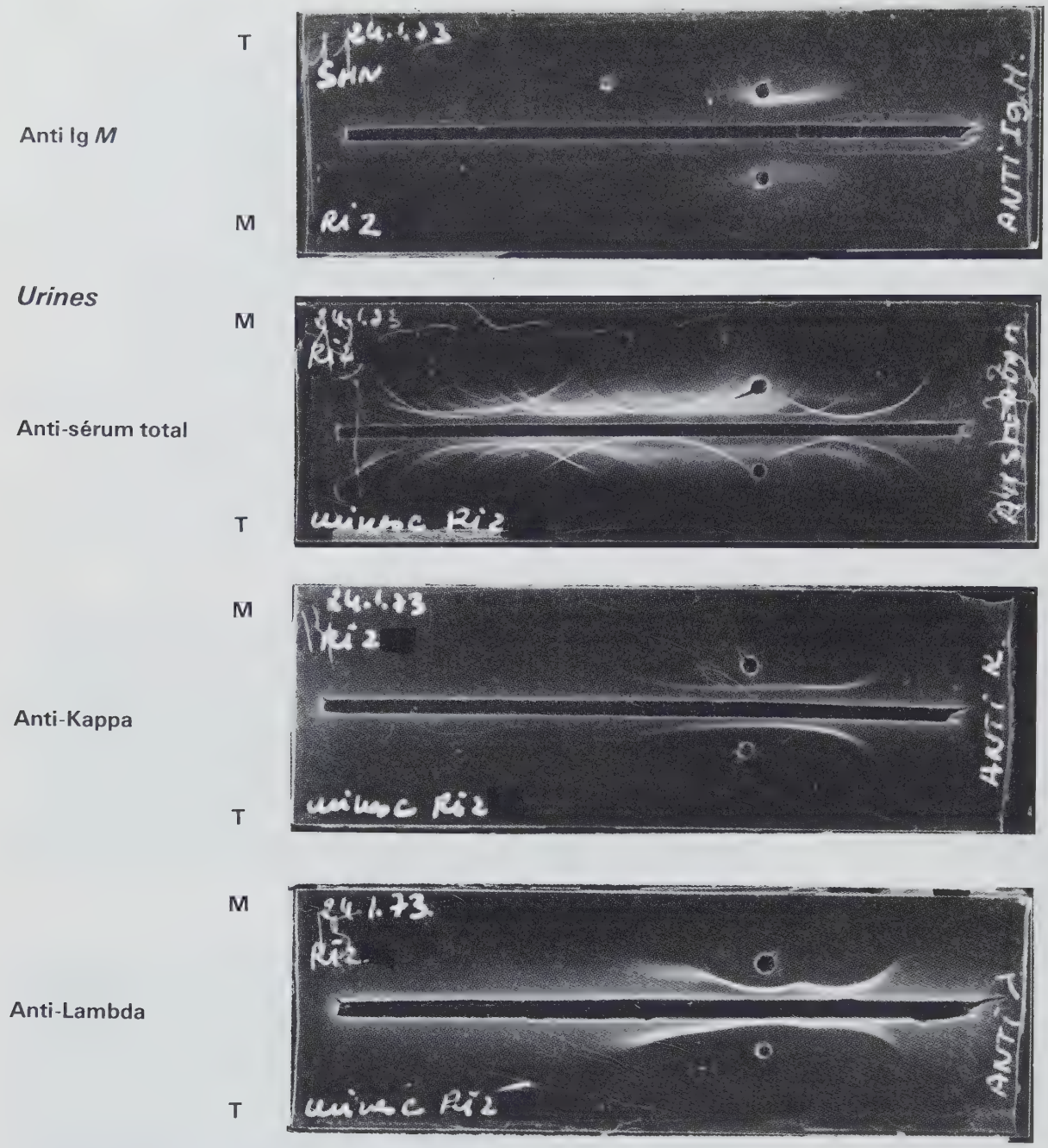


T

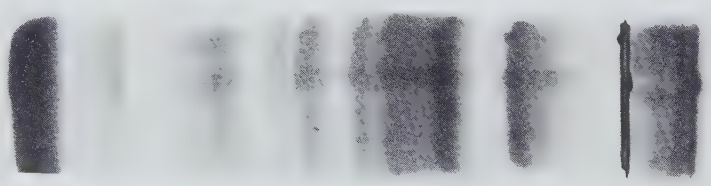
Anti Ig *A*

M





Electrophorèse en gel d'amidon ***(sérum)***



Observation n° 5

M. Bau., né le 9-7-1906, était connu de longue date dans le service (1962) pour : arythmie complète avec embolies pulmonaires après prostatectomie, spondylarthrite ankylosante et insuffisance respiratoire chronique.

A l'examen, les aires ganglionnaires sont libres, pas d'hépato ni de splénomégalie, pas de syndrôme hémorragique.

Hémogramme et vitesse de sédimentation sont normaux, en dehors des poussées d'infection pulmonaire. Pas de protéinurie.

La découverte d'un pic gammaglobulinique a lieu en 1973. En fait, ce pic existait déjà auparavant, mais il était passé inaperçu. Il est retrouvé rétrospectivement sur les électrophorèses pratiquées lors des hospitalisations de 1969, 1970 et 1972. Le taux des protéines sériques a augmenté progressivement depuis 1969.

L'immunoélectrophorèse montre qu'il s'agit d'une Ig *G* à chaînes légères Kappa. Les Ig *A* et Ig *M* restent normales. La globuline monoclonale est dosée à 86 unités selon la technique de Mancini.

Il n'y a pas de protéinurie de Bence Jones.

Les radios de squelette montrent uniquement la spondylarthrite ankylosante déjà connue.

Le myélogramme est de richesse normale, mais avec infiltration lymphoplasmocytaire : 9 % de lymphocytes et 11 % de plasmocytes, dont quelques plasmoblastes.

Devant ce tableau entièrement asymptômatique, mis à part la dysglobulinémie et l'infiltration lymphoplasmocytaire de la moëlle, M. B, ne reçoit aucun traitement anti-mitotique. Il est suivi régulièrement en consultation.

N° 5. — M. BAU.

Electrophorèse sur papier

sang

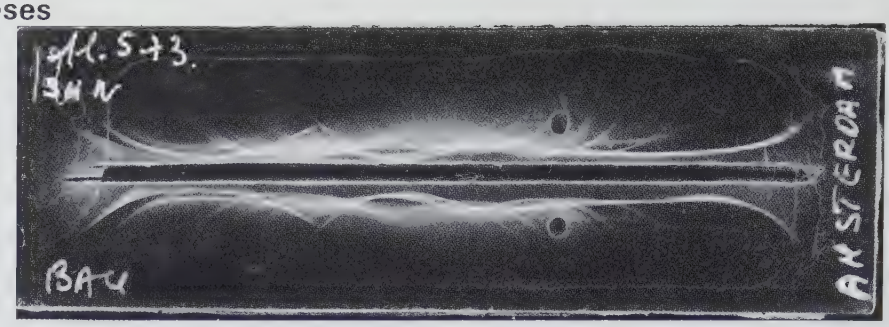
urines

Immunoélectrophorèses

Anti-sérum total

T

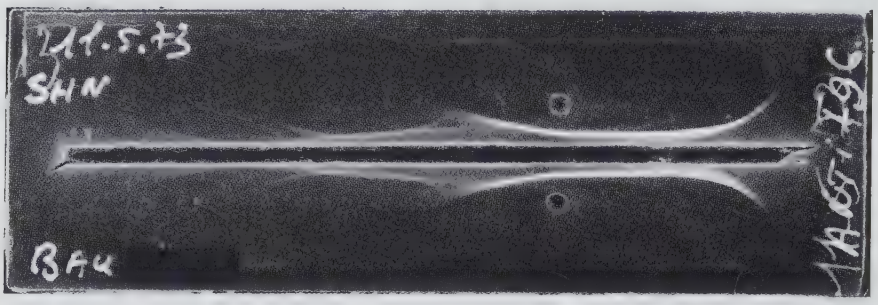
M



Anti Ig *G*

T

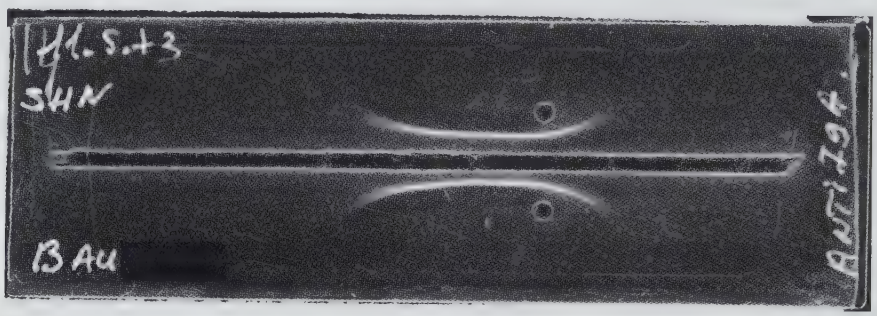
M



Anti Ig *A*

T

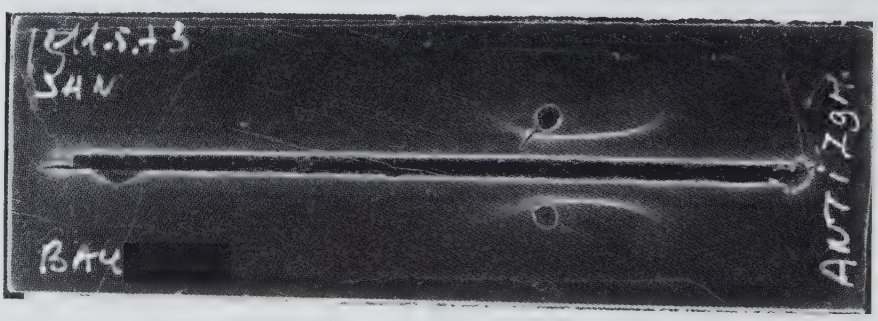
M



Anti Ig *M*

T

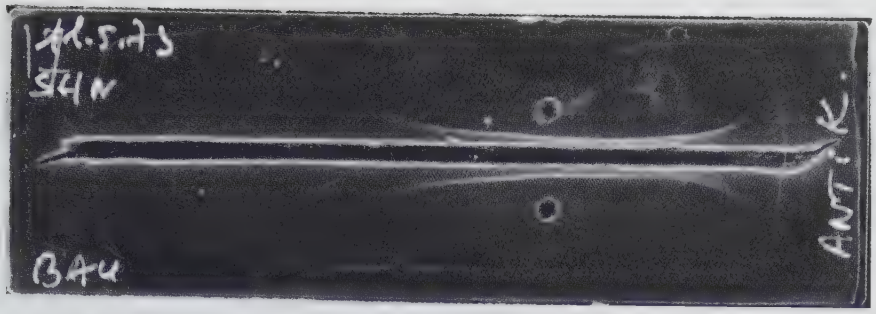
M



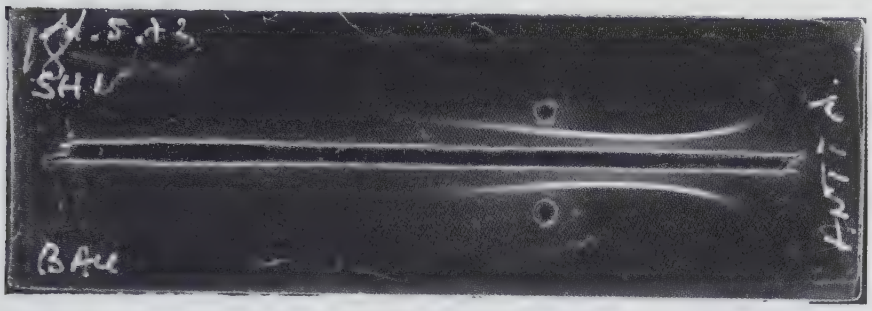
Anti Ig *D*

T

M

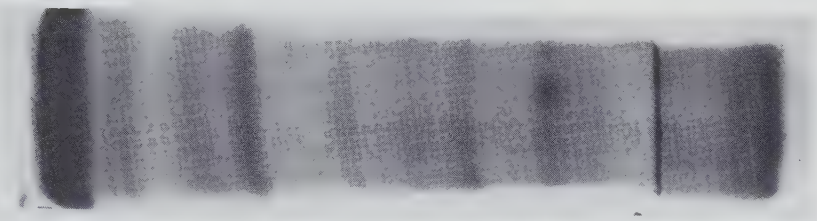


Anti-Kappa



Anti-Lambda

Electrophorèse en gel d'amidon



Observation n° 6

M. Mar., né le 30-10-1881, est adressé dans le service pour insuffisance cardio-respiratoire chronique.

L'examen clinique ne révèle rien de particulier en dehors de cette notion ; les organes hématopoïétiques, entre autres, sont normaux.

Au point de vue biologique, on note :

Une hyper leucocytose (11.000 G.B.), une augmentation de la V.S. (53 à la première heure) en rapport avec une infection pulmonaire et urinaire.

Il existe un pic globulinique à l'électrophorèse, migrant dans la zone béta, de type Ig *A* monoclonal Kappa en immunoélectrophorèse ; une protéine de Bence Jones de type Kappa dans les urines.

Par ailleurs, les Ig *G* sont normales et les Ig *M* faiblement diminuées.

Myélogramme et radios de squelette sont normaux.

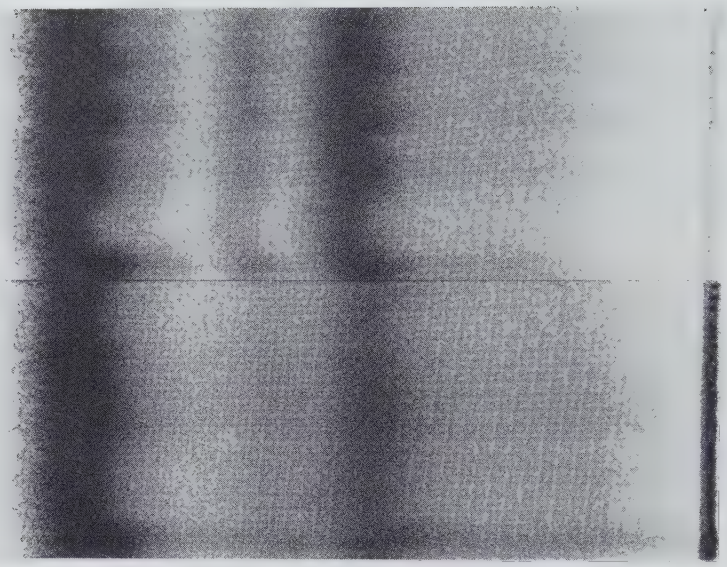
Devant cette dysglobulinémie à Ig *A* et protéine de Bence Jones de type Kappa isolées, M. M., ne reçoit aucun traitement anti-mitotique. Il décède deux mois après la découverte de sa gammapathie, dans un tableau de décompensation cardiorespiratoire.

N° 6. — M. MAR.

Electrophorèse sur papier

sang

urines



Immunoélectrophorèses
Sérum

Anti-sérum total

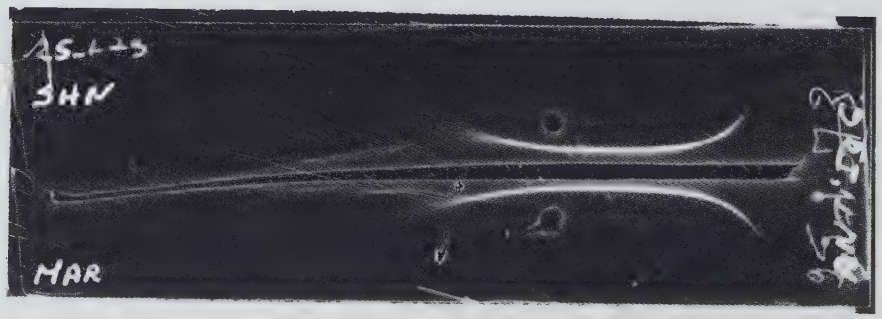
T

M

Anti Ig *G*

T

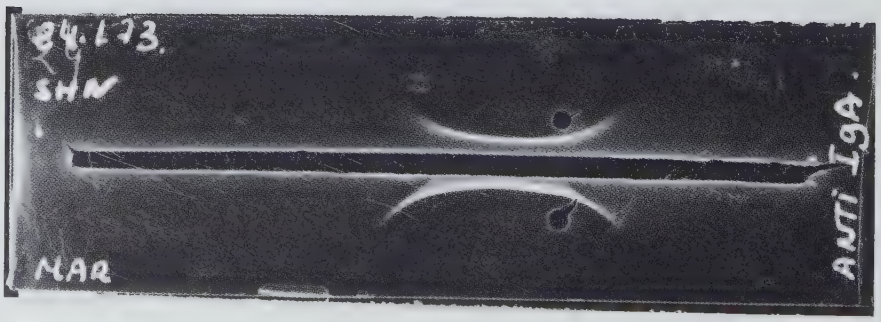
M



Anti Ig *A*

T

M



Anti Ig *M*

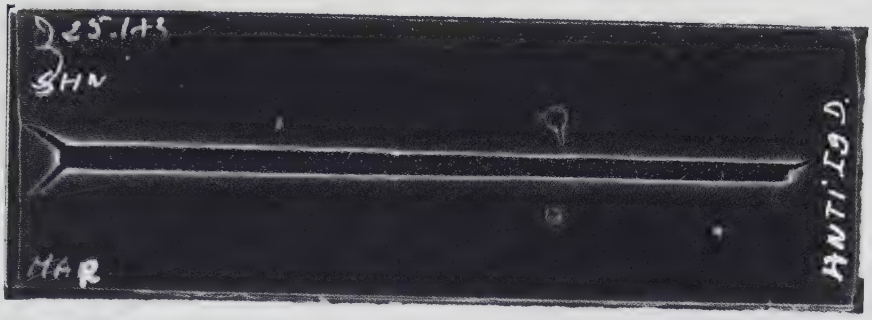
T

M

Anti Ig *D*

T

M

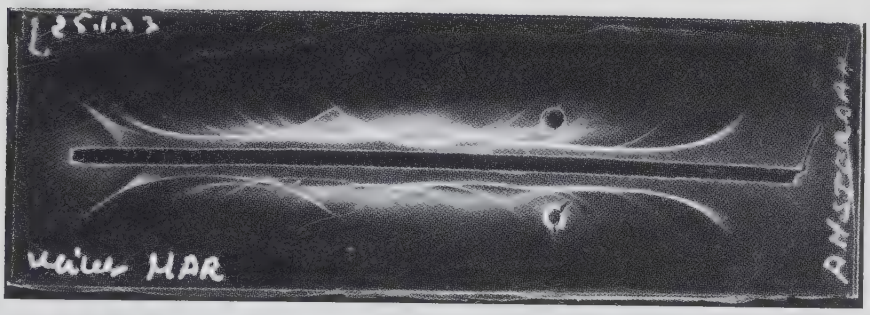


Urines

Anti-sérum total

T

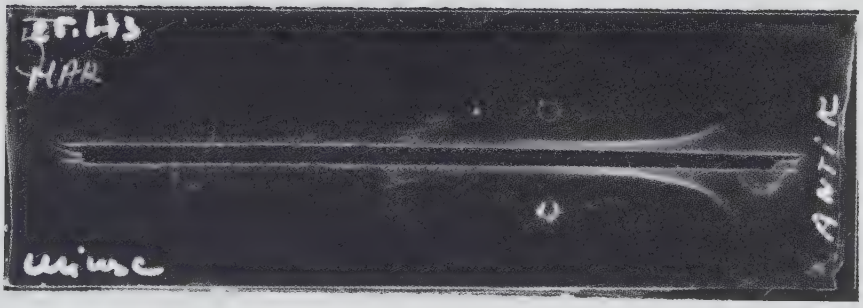
M



Anti-Kappa

M

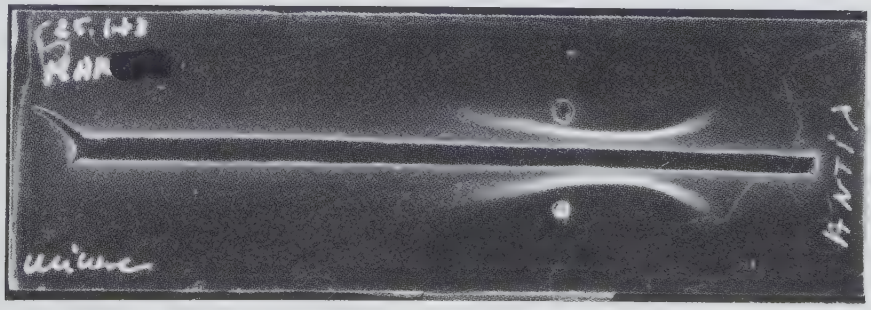
T



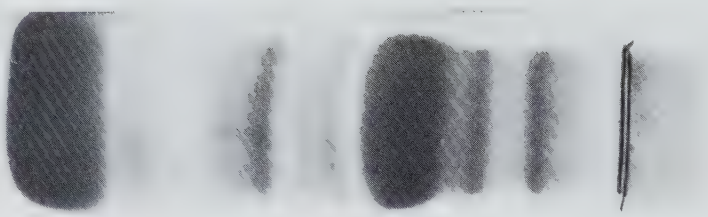
Anti-Lambda

M

T



Electrophorèse
en gel d'amidon



CHAPITRE III

REVUE DES TRAVAUX ANALOGUES PUBLIÉS DANS LA LITTÉRATURE

1. Hällen, 1964 (38)

Cet auteur a étudié 294 personnes âgées de plus de 70 ans, pensionnaires de maisons de retraite, où elles étaient admises pour causes sociales. Cette population se répartissait en 135 hommes et 159 femmes. L'âge moyen était de 81 ans.

Hällen a trouvé 9 cas d'hypergammaglobulinémies monoclonales. Il s'agissait de 6 hommes et de trois femmes, l'âge moyen étant de 84 ans.

Pour trois d'entre eux, la notion de néoplasie existait dans les antécédents :

un adénocarcinome de l'estomac
un épithélioma basocellulaire
un cancer de la prostate avec métastase médullaire.

Ces dysglobulinémies se répartissaient en cinq Ig *G*, deux Ig *A*, une Ig *M* et une Ig μ.

L'examen clinique état normal dans les neuf cas, ainsi que l'examen radiologique (qui n'était cependant complet que dans cinq cas).

Au point de vue biologique, on notait :

— Une seule anémie (cancer de la prostate), une seule leucopémie à 3 100 *GB*,

— la vitesse de sédimentation était augmentée dans deux cas (infection pulmonaire),

— une plasmocytose médullaire supérieure à 5 % était également notée dans deux cas (5 et 7 %),

— une seule hypoalbuminémie.

Les gammaglobulines « normales » étaient légèrement augmentées dans un cas, diminuées dans un autre.

La concentration de la para protéine, dosée dans sept cas, variait de 0,4 à 1,2 g/100 ml, avec une migration électrophonique s'étendant des alpha 2 aux gammaglobulines.

Un cas avec protéinurie de Bence Jones.

Au total, on notait :

— le nombre important d'hypergammaglobulinémies retrouvées : 3 %.

— La fréquence élevée des néoplasies, en tenant compte toutefois, de la moyenne d'âge élevée.

— Pour aucune de ces 9 personnes, le diagnostic de maladie de Kahler ou de macroglobulinémie de Waldenström n'a pu être établi. Il n'a pu d'autre part, être formellement écarté que dans un seul cas.

Aucun des neuf sujets ne semblait avoir une résistance particulièrement diminuée aux infections.

En définitive, la faible importance quantitative de la dysglobulinémie faisait plutôt penser à des formes bénignes. Tous les types immunologiques sont représentés dans cet échantillon ; mais il est, au dire même de l'auteur, trop petit pour en tirer une signification d'ordre statistique.

II. Fine 1965 (26)

Une étude comparable à la précédente a été effectuée sur le sérum de 500 sujets âgés de plus de 68 ans, également pensionnaires de maisons de retraite ; selon des modalités identiques aux nôtres.

Quinze cas de dysglobulinémies ont pu être retrouvées. Le type immunochimique a été précisé pour quatorze d'entre : Il s'agit de 11 Ig *G*, 2 Ig *A*, et 1 Ig *M*.

Les étiologies se répartissent en :

— 2 myélômes (sans traduction clinique).

— 1 macroglobulinémie (forme mineure).

— 12 formes bénignes, avec cependant :

— légère plasmocytose médullaire plus anémie : 2 cas.

— légère plasmocytose isolée : 2 cas.

— V.S. supérieure à 35 mn (1re heure) : 11 cas.

— anémie isolée : 3 cas.

— protéinurie supérieure à 80 gr/l : 5 cas.

— dysglobulinémie quantitativement importante dans 2 cas.

— On notait une diminution des Ig *M* dans 7 cas.

— un seul cas de protéinurie de Bence Jones en dehors des myélomes.

Une deuxième étude, conduite par les mêmes auteurs, portait également sur 500 sujets, mais différents au point de vue géographique : Loire-Atlantique ici, Puy-de-Dôme précédemment.

On retrouvait 22 dysglobulinémies dont : 10 Ig *G*, 10 Ig *M*, 2 Ig *A*.

— un myélome Ig *A*.

7 cas associés à une affection caractérisée : 4 cancers, une cirrhose, 2 artérites.

— dans 7 cas, malgré l'absence de signes cliniques, on retrouvait :

1 plasmocytose médullaire supérieure à 8 % ; 1 infiltration lymphoïde de la moëlle (15 à 25 %) dans 6 cas.

Il ressort de ces deux études :

La variabilité du nombre de dysglobulinémies en fonction du critère géographique, et la variabilité du nombre d'immunoglobulines de chaque classe, selon ce même critère.

La faible importance quantitative du constituant anormal dans les formes « bénignes », et l'absence d'effondrement des gammaglobulines « normales », cet effondrement étant fréquent au cours du myélome.

Enfin l'extrême rareté de la protéinurie de Bence Jones en dehors du myélome.

Au total, on retrouvait 37 dysglobulinémies pour 1.000 sujets, dont 3 myélomes et une forme mineure de macroglobulinémie. La moitié des formes « idiopathiques » était associée à des processus pathologiques parmi lesquels le cancer tient une place importante.

III. Axelsson. 1966 (enquête réalisée en 1964) (3)

L'enquête réalisée par cet auteur présente un intérêt exceptionnel en raison de l'importance de l'échantillon considéré, et de son mode de recrutement.

Il s'agit en effet d'un dépistage pratiqué sur l'ensemble d'une population qui s'est rendue volontairement à un contrôle de santé. 79 % des personnes ont répondu à cet appel. On recueillait ainsi 6.995 sérums, se répartissant entre 3.400 hommes (moyenne d'âge 51,3 ans) et 3.595 femmes (moyenne d'âge 50,3 ans)

L'électrophorèse sur papier, lue comme dans notre enquête par simple examen visuel, montrait : 64 dysglobulinémies, dont 36 hommes et 28 femmes, l'âge moyen étant de 64 ans. Une première constatation est que la fréquence des dysglobulinémies croît en fonction de l'âge, elle est maximum après 80 ans (5,7 %). Elle est plus marquée chez les hommes que chez les femmes.

La fréquence globale est de 0,9 %.

On retrouve : 61 % d'Ig *G*, 27 % s'Ig *A*, 8 % d'Ig *M*, 2 cas d'Ig *G* + Ig *M*, 1 cas d'Ig *A* + Ig *G*. Ce double pic monoclonal constitue donc une rareté.

Les 7 dysglobulinémies à Ig *M* ne présentaient aucun signe de maladie de Waldenstrüm. Quant au myélome, il n'était suspecté que dans deux cas, diagnostiqué de façon certaine dans un cas.

La V.S. était normale dans 18 % des cas.

Le myélogramme était pauvre dans 7 cas, il présentait une plasmocytose supérieure à 5 % dans 15 % des cas.

Les radios montraient des images lacunaires suspectes de myélomes dans un cas. Ostéoporose légère dans 2 cas, plus marquée dans un seul cas.

L'auteur ne note rien de particulier en ce qui concerne la pathologie associée à ces dysglobulinémies : il s'agit surtout de troubles vasculaires, cérébraux et cardiaques, banals étant donné l'âge moyen (64 ans). On note cependant, 3 anémies et 2 hyperleucocytoses sans cause apparente.

IV. F. Danol, J.P. Clauvel, M. Selignann 1967 (25)

Le travail de ces auteurs ne rentre pas exactement dans le cadre de notre étude, puisqu'il ne s'agit pas d'une enquête systématique, et qu'elle ne concerne que les dysglobulinémies « essentielles ». Elle revêt cependant un grand intérêt, puisqu'elle porte sur 104 observations de dysglobulinémies monoclonales idiopathiques. Nous en relatons donc les résultats :

— La protidémie est normale dans la majorité des cas. Elle est sinon modérément augmentée.

— La V.S. est inférieure à 20 mm à la première heure dans 25 % des cas.

— Le taux de la « paraprotéine » * est généralement modéré : supérieur à 20 g/l dans 11 % des cas.

— 82 paraprotéines sont de type Ig *G*, 19 de type Ig *A* et 3 de type Ig *M*.

— Les chaînes légères sont de type Kappa 2 fois plus souvent que Lambda.

— 3 sérums contenaient simultanément un pic d'Ig *A* et un pic d'Ig *G*.

— La protéinurie de Bence Jones n'a été retrouvée que dans 2 observations.

— Le taux des immunoglobulines normales est conservé ou augmenté dans la majorité des observations.

Pour ce qui concerne le contexte clinique, il est évidemment particulier, puisque le recrutement de ce laboratoire est celui d'un grand service d'hématologie. Nous ne pouvons donc en tenir compte. L'âge de ces sujets se situe entre 50 et 70 ans dans 70 % des cas.

V. **Axelsson et Hällen 1968** (travaux effectués en 1966) (4)

Reprenant leur étude de 1964 (voir ci-dessus travaux publiés en 1966), ces auteurs envisageaient l'évolution des 64 dysglobulinémies retrouvées; deux ans et demi après donc, leur dépistage.

Dans 64 sujets considérés, 54 purent être à nouveau examinés selon la même technique qu'initialement. 26 étaient toujours en bonne santé, 36 souffraient de troubles divers (diabète, arthrose, angor, ulcère gastrique, etc.).

Le myélome avait été initialement suspecté dans deux cas, mais le taux de l'immunoglobuline monoclonale, après 2 ans et demi d'évolution, était resté normal. Aucun élément nouveau n'était apparu en faveur du diagnostic de maladie de Kahler.

Le myélome diagnostiqué en 1964 ne s'était pas aggravé (traitement par le cyclophosphamide).

Au total, la concentration de l'immunoglobuline monoclonale était restée constante, ou n'avait varié que faiblement, après deux ans et demi d'évolution.

* Nous employons ici le terme de « paraprotéine », puisqu'il est consacré par l'usage. Mais nous savons en fait, que le constituant monoclonal est celui d'une immunoglobuline normale au point de vue de sa constitution.

VI. F. Danon, J.P. Clauvel, M. Seligmann 1971 (84)

Cette étude, comme la précédente de ces auteurs, ne correspond pas à une enquête systématique. Elle a cependant, comme le travail d'Axelsson et Hallen, le mérite de préciser l'évolution des dysglobulinémies monoclonales « bénignes », et par là même leurs rapports avec la maladie de Kahler et la macroglobulinémie de Waldenström.

Les 54 observations étudiées correspondent à un âge moyen nettement inférieur à celui habituellement observé. Il s'agit de 41 Ig *G*, 7 Ig *A*, 3 Ig *M*, 3 sérums avec 2 hypergammaglobulinémies : 2 Ig *G* + Ig *A*, 1 Ig *A* + Ig *M*.

Dans la majorité des cas, le taux de l'immunoglobuline monoclonale est inférieur à 10 g/l. Il est cependant supérieur à 20 g/l dans 16 % des cas.

Une protéinurie de Bences Jones a été décelée dans 3 cas.

La pathologie associée se décomposait ainsi :

- L.L.C. : 7 cas.
- Infections chroniques : 6 cas.
- Holgkin : 4 cas.
- Déficit immunitaire : 3 cas.
- Divers : 26 cas.
- Bien portants : 8 cas.

Données recueillies au cours de l'évolution :

Dans 9 cas, disparition de l'immunoglobuline monoclonale, dans un délai d'un mois à deux ans. Une protéinurie de Bence Jones avait été notée dans deux de ces observations.

Dans 14 cas, l'autopsie complète a pu affirmer l'absence de myélome.

Dans 34 cas, suivis depuis plus de trois ans, aucun symptôme de myélome ou de maladie de Waldenström n'est apparue. Le taux de l'immunoglobuline monoclonale est resté stable dans tous les cas sauf deux, qui ont marqué une légère augmentation.

Aucune protéinurie de Bence Jones n'est apparue chez ces sujets.

Au total, aucune de ces observations n'a évolué vers un myélome ou une macroglobulinémie. Il convient cependant de préciser les critères très stricts utilisés ici pour définir les gammapathies monoclonales bénignes : le diagnostic de maladie de Kahler ou de Waldenström ne devait pas être porté dans un délai de 6 mois après le dépistage. Au bout de ce délai, les examens biologiques étaient répétés. Dans les cas où le diagnostic de myélome ou de

macroglobulinémie a été effectivement porté durant cette période, l'augmentation du taux de l'immunoglobine monoclonale était alors constatée avant la fin des 6 mois considérés.

VII. Fine, Lambin, Leroux : 1972. (100)

Cette dernière étude que nous allons relater est la plus récente, et porte sur 10.300 donneurs de sang bénévoles recrutés à Paris, et 3.100 à St-Nazaire. Ils étaient tous âgés de 20 à 60 ans. La méthode utilisée est comparable à la nôtre.

La fréquence des dysglobulinémies monoclonales est de 0,3 % à St-Nazaire, de 0,1 % à Paris. On note donc l'importance du facteur régional.

Il s'agissait, à St-Nazaire, de 7 Ig *G*, 3 Ig *M* à Paris, de 9 Ig *G* et 1 Ig *M*.

16 cas ont été classés « gammapathies monoclonales bénignes ». Le constituant monoclonal y est quantitativement faible, la V.S. inférieure à 20 mm à la première heure. Il n'y a pas de protéinurie de Bence Jones. Le type Kappa est prédominant : 80 % des dysglobulinémies Ig *G* (et 65 % lors du myélome habituellement). Le taux des immunoglobulines normales est conservé. Deux cas de maladie de Kahler et un cas de maladie de Waldenström ont été retrouvés : la V.S. y est supérieure à 100 mm à la première heure, l'élimination urinaire de chaînes légères est retrouvée dans les trois cas. Enfin les gammaglobulines normales sont effondrées.

Un cas semble évoluer vers le myélome. On note en effet, depuis 1968 :

— une élévation du constituant monoclonal,

— une accélération de la V.S. de 30 à 100 à la première heure,

— l'apparition d'une protéinurie de Bence Jones.

En ce qui concerne la répartition des dysglobulinémies en fonction de l'âge, 8 patients étaient âgés de 40 à 50 ans et 12 de 50 à 60 ans, alors que la répartition de la population ne croissait que très lentement, de la classe 21/30 ans à la classe 41/50 ans. Elle redescendait ensuite de 50 à 60 ans.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

a) Les dysglobulinémies monoclonales béniques asymptomatiques (D.M.B.A.)

Les études que nous venons de relater sont concordantes sur un certain nombre de points.

La fréquence des dysglobulinémies monoclonales découvertes systématiquement, est croissante avec l'âge des sujets considérés. Elle est plus importante chez l'homme que chez la femme (sans toutefois de différence significative). Elle est évaluée globalement à 0,9 % par Axelsson, de 0,1 à 0,3 % par Fine. Cette différence tient sans doute au recrutement des populations utilisées : celle des donneurs de sang est plus jeune et en meilleure santé apparente que la population globale. Chez les sujets âgés, la fréquence est de 3 % pour Hällen, 3,7 % pour Fine, 5,7 % pour Axelsson (le recrutement des maisons de retraite, sujet des enquêtes de Hällen et de Fine, est basé sur l'état de bonne santé apparente des personnes, alors que l'enquête de Axelsson en 1966 concerne une population globale).

La fréquence des myélomes et des macroglobulinémies ainsi découvertes est diversement appréciée :

3 myélomes pour 1 macroglobulinémie sur 37 personnes âgées (Fine),

— 1 myélome sur 64 sujets de tous âges (Axelsson),

— 2 myélomes et une macroglobulinémie sur 20 donneurs de sang (Fine).

Il s'agit dans tous les cas de formes cliniquement inapparentes.

Les dysglobulinémies béniques asymptomatiques présentent des caractères assez constants :

— Le constituant monoclonal est quantitativement peu important.

— Les chaînes légères sont plus fréquemment de type Kappa que dans le myélome, notamment en ce qui concerne les Ig *G,* qui sont elles-mêmes plus fréquentes que dans le myélome.

— Les immunoglobulines « normales » ne sont pas diminuées.

— La protéinurie de Bence Jones est exceptionnelle.

— La V.S. est peu élevée.

— Il n'y a pas d'anémie marquée.

— La plasmocytose médullaire est faible et constituée d'éléments normaux.

— Les radiographies de squelette ne montrent rien de particulier.

— Au point de vue évolutif, le taux du constituant monoclonal reste stable ou diminue, l'anomalie n'évolue pas vers une maladie de Kahler ou de Waldenstrüm. Il s'agit donc d'une entité différente de ces deux maladies.

Cependant, les données que nous venons de passer en revue ne se retrouvent pas dans toutes les observations. Le diagnostic entre myélome et D.M.B.A. est pourtant fondamental.

Ainsi, le taux de la « paraprotéine » est supérieur à 30 g/l dans deux cas de dysglobulinémies non myélomateuses dans l'étude de Fine (26). Axelsson retrouve un cas à 24 g/l.

De même, la conservation du taux des gammaglobulines normales n'est pas retrouvé dans sept cas par Fine (26), abaissement des Ig *M*.

Quant à la protéinurie de Bence Jones, elle est signalée dans un cas par Hällen (38), un cas par Fine (26), trois cas par Danon Clauvel et Seligmann (25).

Enfin la V.S. était supérieure à 20 mm (1re heure), dans 43 % des cas d'Axelsson. Plusieurs cas de V.S. très accélérées en dehors de tout myélome ont été notés dans diverses études (38,26).

Plusieurs observations d'anémies isolées, ou même associées à une plasmocytose médullaire, lors de dysglobulinémies monoclonales, sont relevées par Fine (26), qui les classe cependant idiopathiques bénignes.

L'augmentation modérée de la plasmocytose médullaire a été également observée dans plusieurs cas de D.M.B.A. Il faut d'ailleurs remarquer que cette augmentation se retrouve dans d'autres affections : cirrhoses, arthrite rhumatismale, insuffisance médullaire, cancer, amyloïdose.

L'ostéoporose est trop banale, étant donné l'âge des sujets considérés, pour avoir une quelconque valeur en faveur du myélome.

On le voit donc, aucun critère n'a de valeur absolue. Il n'en reste pas moins vrai qu'une franche élévation de la V.S., du taux de l'Ig monoclonale, une protéinurie de Bence Jones importante, une plasmoblastose médullaire, une lacune osseuse, sont des éléments très en faveur du myélome. De même, l'infiltration lymphoplasmocytaire de la moëlle, ou d'un autre organe, l'envahissement d'un ganglion, dans la macroglobulinémie de Waldenstrüm.

Mais au total, dans un certain nombre de cas, c'est l'évolution qui tranchera. Le travail d'Axelsson (4) ne montre aucun passage de la dysglobulinémie bénigne du myélome. De même en ce qui concerne l'étude de Danon, Clauvel et Seligmann (84). Il faut se rappeler la sévérité des critères employés par ces derniers auteurs pour définir les formes bénignes asymptomatiques : élimination de tous les cas où le diagnostic de myélome a été porté dans les six mois suivant la détection du pic monoclonal. C'est ainsi qu'ils ont retrouvé dans ce délai, plusieurs cas d'augmentation du taux de l'Ig monoclonale, conduisant au myélome.

D'autres auteurs ont retrouvé l'augmentation progressive de la dysglobulinémie lorsque le myélome doit apparaître (100,96). Il existe quelques observations où un pic dysglobulinémique a précédé de plusieurs années l'apparition du myélome (67).

Cette dysglobulinémie peut également augmenter progressivement, puis se stabiliser, sans l'apparition d'aucun autre signe de maladie de Kahler ou de Waldenström.

Quoiqu'il en soit, la majorité des D.M.B.A. restent inchangées ou disparaissent (84,4); et des autopsies très attentives, chez plusieurs sujets porteurs de dysglobulinémies monoclonales, n'ont retrouvé aucun signe histologique de myélome ou de macroglobulinémie.

Au total, la dysglobulinémie monoclonale asymptomatique bénigne présente des caractères biologiques différents de ceux de la maladie de Kahler et de la maladie de Waldenström. Il ne s'agit donc pas de formes latentes de ces deux maladies, mais le diagnostic différentiel n'est parfois apporté que par la surveillance de l'évolution.

La pathogénie de ces formes bénignes est inconnue. Elles résulteraient d'une stimulation antigénique par un auto ou un hétéroanticorps. Une prédisposition génétique semble probable, étant donné l'existence de formes familiales et les variations de fréquence suivant les régions.

Ce cadre des dysglobulinémies monoclonales bénignes asymptomatiques étant tracé par rapport au myélome et à la macroglobulinémie, il nous reste alors à examiner quel sens nous devons donner aux observations que nous possédons.

b) Interprétation de nos observations

Dans notre série de six malades, il s'agit sans nul doute, pour trois d'entre eux, de myélomes.

Observation n° 1, Mme Che.,

Malgré la V.S. pratiquement normale, plusieurs critères sont concordants : l'importance du pic gammaglobulinique, la plasmocytose médullaire avec plasmoblastose, la chute des Ig *A* et des Ig *M*. La protéinurie de Bence Jones n'existe qu'à l'état de traces, mais sa seule présence reste exceptionnelle dans les formes essentielles. L'ostéoropose vient apporter un élément supplémentaire (mais non déterminant) au tableau.

Observation n 3, Mme Lev.,

Ici le myélome, suspecté dès l'entrée, est présent sous une forme complète au point de vue biologique. Nous n'y revenons donc pas.

Observation n° 4, Mme Riz.,

Le diagnostic de myélome est apporté surtout par les éléments suivants : Outre le pic électrophorétique, V.S. très accélérée, effondrement des Ig *A* et des Ig *M*, appauvrissement de la moëlle, protéinurie de Bence Jones, l'absence de lacunes ou d'ostéoporose est surprenante, mais les formes sans manifestations osseuses radiologiquement visibles sont connues. Le taux peu élevé de l'Ig monoclonale, mesuré par immunodiffusion radiale, est étonnant, il ne correspond pas à ce qu'on pouvait attendre après lecture de l'électrophorèse, qui montre un pic très prononcé. Une hypothèse envisageable est que l'immun sérum ait mal réagi contre la « paraprotéine » de Mme Riz., l'immunisation n'ayant pas été suffisante contre ce clone précis d'immunoglobuline.

Envisageons maintenant les observations qui ne concernent pas des myélomes patents :

Observation n° 2, M. Sma.,

Ce dossier entre parfaitement dans le cadre des dysglobulinémies bénignes : immunoglobuline monoclonale quantitativement peu importante, V.S. normale, conservation du taux des Ig *A* et des Ig *M*, pas de protéinurie de Bence Jones. Radios de squelette et myélogramme sont normaux. Les chaînes légères sont de type Lambda, ce qui est moins fréquent dans ces formes que le type Kappa. Il y a cependant 20 % de dysglobulinémies essentielles à chaînes légères Lambda, d'après Fine.

Les deux dernières observations sont d'interprétation plus complexe :

Observation n° 5, M. Bau.,

Le taux des protéines plasmatiques est passé, chez ce malade, de 62 g/l en 1969 (avec 20 % de gammaglobulines) à 78 g/l en 1973 (avec 18 % de gammaglobulines). Cependant, l'intensité modérée du pic électrophorétique, et le taux peu important en immunodiffusion radiale, de l'immunoglobuline pathologique, viennent contredire cette première impression qui était en faveur du myélome. Il faut ajouter à ceci : la V.S. pratiquement normale, le taux conservé des Ig *A* et des Ig *M*, les radios de squelette normales.

Le myélogramme montre pourtant une infiltration lymphoplasmocytose avec 11 % de plasmocytes dont quelques plasmoblastes.

S'agit-il d'un myélome latent ? Nous voudrions rappeler qu'une plasmocytose médullaire peut s'observer dans d'autres affections que le myélome et que, notamment, M. Bau., souffre d'une spondylarthrite ankylosante. D'autre part, le travail d'Axelsson et Hällen montre un cas semblable, avec plasmocytose médullaire à 19 % isolée, qui avait fait suspecter le myélome en 1964. L'état clinique et biologique de ce sujet était inchangé lors de la deuxième étude.

Nous pensons donc que seule l'évolution à plus long terme peut nous donner une réponse valable, mais la dysglobulinémie de M. Bau., est maintenant connue depuis trois ans et demie, sans apparition de myélome. Aussi, un traitement chimiothérapique ne nous semble pas devoir se justifier à l'heure actuelle, et nous classons cette dysglobulinémie « bénigne », provisoirement tout du moins.

Observation n° 6, M. Mar.,

Ici, on retrouve, en faveur du myélome :

— Une élévation nette de l'Ig *A*.

— Une anémie à 3.000.000 de G.R.

— Une insuffisance rénale.

— L'appauvrissement de la moëlle.

— D'autre part, il s'agit d'une hyperglobulinémie de type Ig *A*, et nous savons que les dysglobulinémies monoclonales bénignes sont plus rarement de type Ig *A*, que Ig *G*.

— Enfin, et surtout, il existe une protéinurie de Bence Jones, certes faible (0,60 g/l) mais qui demeure cependant exceptionnelle en dehors du myélome.

Quelques éléments manquent à ce tableau : le taux de l'Ig *G* est conservé, l'Ig *M* n'est pas effondrée. Le myélogramme ne montre pas de plasmoblastose, ni même de plasmocytose. Les radios de squelette sont normales. Enfin la V.S. est élevée (50 à la première heure), mais en rapport avec l'infection pulmonaire et urinaire marquée. Les dysglobulinémies bénignes monoclonales à Ig *A*, si elles sont très rarement retrouvées dans les travaux de Fine (3 cas de personnes âgées), existent cependant dans d'autres travaux : 19 cas chez Clauvel, Danon et Seligmann. L'insuffisance rénale pourrait être expliquée par l'infection urinaire.

Au total, nous pensons que cette observation est celle d'un myélome latent. Malheureusement, l'autopsie n'a pas pu être pratiquée, et nous ne pouvons donc confirmer cette hypothèse.

c) Critique des méthodes

a) Notre étude n'était pas réellement systématique, puisque quelques dossiers y ont échappé. Ceci est inévitable, et nous nous en sommes expliqués au chapître I.

b) L'électrophorèse des urines n'était pas faite systématiquement, mais nous devions compter avec des considérations matérielles et économiques. Notre dépistage n'utilise ainsi que des moyens simples et peu coûteux, susceptibles d'être utilisés de façon courante et sur une grande échelle.

c) Le manque d'habitude à la lecture de l'électrophorèse a pu faire éliminer quelques dysglobulinémies monoclonales pourtant réelles. Ainsi, celle de M. C., dont nous relations le dossier au chapître II, n'a été retrouvée qu'à postériori. Cependant, la méthode densitométrique est plus coûteuse, et elle a aussi ses imperfections, en ce qui concerne les pics peu intenses.

c) Une seule ponction sternale a été pratiquée le plus souvent. Or nous savons que le myélogramme peut être normal à un endroit et pathologique ailleurs. Parfois même, seule la biopsie médullaire apporte une réponse valable.

La vitesse de sédimentation peut-elle être considérée comme un bon moyen de dépistage ? Non, en ce qui concerne les dysglobulinémies bénignes. Elle garde cependant toute sa valeur dans la recherche du myélome, malgré le résultat inattendu de notre observation n° 1.

CONCLUSION

Notre étude a permis de retrouver six dysglobulinémies monoclonales (8 si l'on tient compte des deux dossiers incomplets), parmi les 506 dossiers de malades entrés en un an dans un service de M.G. Ces dysglobulinémies monoclonales représentent donc une fréquence de plus de 1 % (1,6 % si l'on tient compte des deux dossiers supplémentaires). Cette fréquence n'est pas surprenante : elle est supérieure à celle d'une population de donneurs de sang plus jeunes et en bonne santé apparente, mais inférieure à celle portant uniquement sur des personnes âgées.

La prédominance masculine est retrouvée dans notre enquête comme dans la littérature, ainsi que celle des formes à Ig *G* sur les Ig *A* et les Ig*M*.

Nous avons retrouvé 3 myélomes certains, 2 dysglobulinémies monoclonales bénignes asymptomatiques, et 1 myélome latent. Notre enquête montre donc une fréquence beaucoup plus grande des myélomes par rapport aux formes bénignes, que dans la littérature. Mais il faut rappeler qu'il s'agit d'une population hospitalière.

En tout état de cause, notre échantillon est trop petit, et suivi sur une période trop brève, pour présenter une valeur statistique.

Il n'en demeure pas moins que le dépistage systématique des dysglobulinémies monoclonales en milieu hospitalier nous paraît être une technique réalisable matériellement sur une grande échelle. Elle présente un intérêt certain puisqu'elle permet de découvrir des affections, qu'il convient de surveiller étroitement pour certaines, de traiter précocement pour d'autres.

BIBLIOGRAPHIE

1. AHERNE W.A. (1958). — The differentiation of myelomatosis from other causes of bone marrow plasmocytosis (*J. Clin. Path.* 11, 326).
2. AXELSSON U. et HALLEN J. (1965). — Familial occurence of pathological serum proteins of different gamma-globulin groups (*Lancet.* 11, 369).
3. AXELSSON U., BACHMANN R. et HALLEN J. (1966). — Frenquency of pathological proteins (M.-Components) in 6.995 Sera from an adult population (*Acta med. Scand.* 179, 235).
4. AXELSSON U. et HALLEN J. (1968). — Review of fifty four subjects with monoclonal gammopathy (*Brit. J. Haemat.* 15, 417).
5. AZAR H.A., HILL W.T. et OSSERMAN E.F. (1957). — Malignant lymphoma and lymphatic leukemia associated with myeloma type serum proteins (*Amer. J. Med.* 23, 239).
6. BACHMANN R. (1965). — Simultaneous occurence of two immuno logically different M.-Components in serum (*Acta Med. Scand.* 177, 593).
7. BACHMANN WR; W(1965(; — The diagnostic significance of the serum concentration of pathological proteins (M.-Components) (*Acta Med. Scand.* 178, 801).
8. BACHMANN R. (1966). — Studies on the serum IgA - globulin level 4. Conditions with pathological protein (M.-Components) in serum (*Scand. J. Clin. Lab. invest.* 18, 273).
9. BACHMANN R. (1966). — The serum Ig M - globulin level in healthy subjects, hypergammaglobulinemic patients and conditions with pathological proteins (M.-Components) in serum (*Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 18, 280).
10. BAKER G.P. et MARTIN N.H. (1959). — Symptomless myelomatosis (*Brit. Med. J.* 1, 953).
11. BARIETTI J., FRITEL d., LAGRUE h. et MILLIEZ P. — Les amyloïdoses rénales avec « paraprotéinémies » (à propos de cinq cas) (*Bull. Soc. Med. Hôp. Paris.* 1966, 117, 27).
12. BICHEL J. (1964). Megaloblastic anaemia and myxoedema in a patient suffering from myeloma, observed for a period of 16 years (*Acta Med. Scand.* 176, 165).
13. BLOOM M.L., SHULMAN S. et WITEBSKY E. (1958). — Anticomplementary activity of multiples myeloma (*Clin. Res.* 6, 206).
14. BRODY J.L., BEIZEZ L.H. et SCHWARTZ S. (1964). — Multiples myeloma and the myeloproliferatives syndrome (*Amer. J. Med.* 36, 315).
15. BUFFA F. et RAPPAPORT H. (1957). — Chronic lymphocytic leukemia associated with dysproteinemia and acquired hemolytic anemia (*Amer. J. Med.* 22, 504).
16. BURKETT L.L., FIELDS M.L. et Diggs L.W. (1965). — Possible immune reaction producing spontaneous remission in leukemia (*Blood.* 25, 541).
17. CAWLEY L.P., EBERHARDT L. et SCHNEIDER D. (1965). — Simplified gel electrophoresis II application of immunoelectrophoresis (*J. Lab. Clin. Med.* 65, 342).
18. CLUBB J.S., POSEN S. et NEALE F.C. (1964). — Disappe arance of a serum paraprotein after parathyroidectomy (*Arch. Int. Med.* 114, 616).

19. COSTE F., DELBARRE F., CAYLA J. et LISFRANC S. (1963). — Paraproteinoses paranéoplasiques (*Bull. Soc. Med. Hôp. Paris.* 114, 1.169).

20. CREYSSEL R. (1965). — Les anomalies de la synthèse des gammaglobulines (*Transfusion Paris,* 8, 117).

21. CREYSSEL R., FINE J.M. et MOREL P. (1959). — L'étude biochimique de quelques formes atypiques de dysprotéinémies (*Rev. Hémat.* 14, 238).

22. DALLOZ J.C., CASTAING N., NEZELOF C. et SELIGMANN M. (1965). — Paraprotéinémies transitoires de types gamma. Observation chez un nourrisson atteint du syndrome d'Aldrich (*Presse Méd.* 73, 1.541).

23. DAMMACO F. et CLAUSEN J. — Antibody deficiency in paraproteinemia (*Acta Med. Scand.* 166, 179, 755).

24. DAMMACO F., WALDENSTROM J.G. (1968). — Bence Jones Proteinuria in bening monoclonal gammapathies. Incidence and characteristics (*Acta Med. Scand.* 184, 403).

25. DANON F., CLAUVEL J.P. et SELIG—MANN N. (1967). — Les paroprotéines de type Ig G et Ig A en dehors de la maladie de Kahler (*Rev. Fr. Et. Clin. Bio.* 12, 681).

26. DERYCKE C., FIne J.M. et BOFFA G.A. (1965). — Dysglobulinémies « essentielles » chez le sujet âgé (*Nouv. Rev. Fr. Hémat.* 5, 729).

27. DRIVSHOLM A. (1964). — Turnover rate of paraprotein in myelomatosis. Studies on the turnover rate of serum paraproteins after labelling « in vivo », with special reference to repeated turnover — rate determination (*Acta Med. Scand.* 176, 257).

28. DRIVSCHOLM A. (1964). — Myelomatosis. A. Clinical and biochemical study of 105 cases (*Acta Med. Scand.,* 176, 509).

29. DUN T.B. (1957). — Plasma cell. neoplasms beginning in the il eocecal area in strain C 3 H Mice (*J. Nat. Cancer Inst.* 19, 371).

30. FAHEY J.L. (1963). — Two types of 6,6 gammaglobulins, ß 2 A. globulins and 18 S. gamma 1 macroglobulins in normal serum and gamma microglobulins in normal urine (*J. Immunol.* 91, 438).

31. FINE J.M., MASSARI R., BOFFA G.A. et LAMBIN P. (1966). — Macroglobulinémies monoclonales à caractère familial présentes chez trois sujets d'une même fratrie (*Transfusion.* 9, 333).

32. FINE J.M., DERYCKE C. et JOSSO F. (1968). — Dépistage systématique des dysglobulinémies monoclonales asymtomatiques chez les donneurs de sang (*Rev. Fr. Transfusion.* 11, 113).

33. FINE J.M. (1970). — Study of frequency of Kappa and Lambda light chains in 347 sera containing a monolg G, lg A, lg D or Bence Jones proteins (*Rev. Europ. Et. Clin. et Bio.* 15, 199).

34. GAMBLE C.N. et CUTTING H.O. (1966). — The production of gamma G globulin by lymphocytes in chronic lymphocytic leukemia (*Blood.* 27, 187).

35. GESCHCKTER C.F. et COPELAND M.M. (1928). — Multiple myeloma (*Arch. Surj.* 16, 807).

36. GRABAR P. et WILLIAMS C.A. (1953). — Méthode permettant l'étude conjuguée des propriétés électrophorétiques et immunochimiques d'un mélange de protéines. Application au sérum sanguin (*Biochim Niophis Acta.* 10, 193).

37. GREY H. M., MANNIC M. et KUNKEL H.G. (1965). — Individual antigenic specificity of myeloma proteins. Characteristics and localization to subunits (*J. Exp. Med.* 121, 561).

38. HALLEN J. (1963). — Frequency of abnormal serum globulins (M.-Compenents) in the aged. (*Acta Med. Scand.* 173, 737).

39. HALLEN J. (1966). — Discrete gammaglobulin (M.-Component) inserum. Clinical study of 150 subjects without myelomatosis (*Acta Med. Scand.,* suppl. 462).

40. HAMMACK W.J. (1965). — Idiopathic paraproteinemia (*Clin. Res.* 13, 274).

41. HARBOE M., VAN Furth R., SCHUBOTHE H., LIND K. et EVANS R.S. (1965). — Exclusive occurence of K chains in isolated cold haemaglutinins (*Scand. J. Haemat.* 2, 259).

42. HEREMANS J. (1960). — Les globulines sériques du système gamma. Leur nature et leur pathologie (Paris, *Masson éd.,* p. 270).

43 IMHOF J.W., BALLIEUX R.E., MUL N.A.J. et POEN H. (1966). — Monoclonal and diclonal gammopathies (*Acta Med. Scand.* 179, suppl. 445, 102).

44. KAYE R.L., MARTIN W.J., CAMPBELL D.C. et Llpscomb P.R. (1961). — Long survival in disseminated myeloma with onset as solitary lesion : two cases (*Ann. int. Med.* 54, 535).

45. KENNY J.J. et MOLONEY W.C. (1956). — Long term survival in multiple myeloma : report of three cases (*Ann. Int. Med.* 45, 950).

46. KLIMA R., RETTENBACHER DAUBNER H. et Rieder H. (1962). — Myelomähnliche paraproteinämie bei osteromyelosclerose (*Wien Z. Inn. Med.* 43, 189).

47. KORN GOLD L. (1963). — Antigenic specificity of gamma 2 - myeloma globulins (*J. Nat. Cancer Inst.* 30, 553).

48. KLAUSS S., SOKAL J.E. (1966). — Paraproteinemia in the lymphomas (*Amer. J. Med.* 40, 400).

49. KUNKEL H.G. (1963). — Myeloma proteins and antibodys (*Harvey Lect.,* 59, 219).

50. KYLE R.A. et BAYRD E.D. (1966). — « Benign. » monoclonal gammopathy : a potentially malignant condition ? (*Amer. J. Med.* 40, 426).

51. LAROCHE C., NENNA A., SELIGMANN M., RICHET G., LACQUET R. et BIGNON J. (1964). — Dysprotéinémie pseudomyélomateuse au cours des pyonéphroses (*Presse Méd.* 72, 2833).

52. LARSSON S.O. (1962). — Myeloma and pernicious anemia (*Acta Med. Scand.* 172, 195).

53. LYNCH W.J. et JOSKE R.A. (1966). — The occurence of abnormal serum proteins in patients with epithelial neoplasms (*J. Clin. Pathol.* 19, 461).

54. MANCINI G., CARBONARA A.O. et HEREMANS J.F. (1965). — Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion (*Immunochemistry.* 2, 235).

55. MANNIK M. et KUNKEL H.G. (1962). — Classification of myeloma proteins, Bence Jones proteins and macroglobulins into two groups on the basis of cammon antigenic characters (*J. Exp. Med.* 116, 859).

56. MARCHAL C., MALLET L., ISOL P. et MARLAND P. (1948). — Myélomes multiples des os associés à un cancer de la prostate (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 72, 609).

57. MARCHALL G., ADIDA J. et FINE J.M. (1954). — Dysglobulinémies au cours des leucoses (*Nouv. Rev. Fr. Hémat.* 4, 365).

58. MARKI H.N. et SIEGENTHALER R (1965). — Hämatologische Unt morphologische befunde bei rudimentarer paraprotéinemie (*Schw. Med. Wschr.* 95, 1.430).

59. NORGAARD O. (1964). — Recherches sur l'évolution préclinique du myélome multiple (*Acta Med. Scand.* 176, 137).

60. MICHAUX J.L., HEREMANS J.F. (1969). — Thitry cases of monoclonal Immuno globulin disorders other than myeloma and macroglobulinemia (*Amer. J. Med.* 46, 452).

61. OGRYZLO M.A., MAC LACHLAN, DAUPHINEE J.A. et FLETCHER A.A. (1959). — The serum proteins in health and disease. Filter electrophoresis , paper (*Amer. J. Med.* 27, 596).

62. OLMER J., MONGIN M., MURATORE R. et LAFON J. (1965). — Intérêt de la recherche d'une gysglobulinémie au cours des affections lymphocytaires malignes (leucoses lymphoïdes exceptées) (*Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris,* 116, 1.341).

63. OSSERMAN E.F. et TAKATSUKI K. (1965). — Considérations regarding the pathogenesis of the plasmacytic dyscrasias (series *Haemat.* 4, 28).

64. OSSERMAN E.F. (1966). — Amyloïdosis and plasma cell dyscrasia, in Immunopathology 4th International symposium (Bâle, *Benno Schwabe ed.* 283).

65. OWEN J.A., PITNEY W.R. et O'DEA J.P. (1959). — Myeloma serum electrophoretic patterns in conditions other than myelomatosis (*J. Clin. Path.* 12, 344).

66. PRATT P.W., STERN S., FINKEL J.B. et KOCHWA S. (1966). — Immunoglobulins in Gaucher's disease (*Fed. Proc.* 25, 489, *Abstr.* 1684).

67. PRENTISS R.G. (1937). — Multiples myeloma with diffuses skeletal involvment case report (*Mil. Surg.* 80, 294).

68. PREUD'HOM J.L., HURZ D., SELIG – MANN M. (1970). — Immunofluorescence studies in Waldenström's macroglobulinemia (*Rev. Europ. et Clin. Bio.* 15, 1.127).

69. RADL J. et MASOPUST J. (1964). — Idiopatische paraprotéinemie (*Schw. Med. Wschr.* 94, 961).

70. RITZMANN S.E., GARSON O.M., REINARZ J.A., LEVIN W.C. (1962). — Characterization of paraporteins associated with malignant lymphomas (*J. Lab. Clin. Med.* 60, 1.011).

71. RIVA G. (1964). — Idiopatische unt begleit paraproteinämien (*Helv. Med. Acta.* 31, 285).

72. ROHR K. (1952). — Reaktive reticuloses des Knochenmarks (*Acta. Hemat.* 7, 321).

73. ROMAN W. et COLES M. (1966). — Paraproteins in folic — acid deficiency (*Lancet.* 1, 211).

74. RUNDLES R.W., CONRAD E.V., ARENDS T. (1954). — Serum proteins in leukémia (*Amer. J. Med.* 16, 842).

75. SCHEBEL B., WEWALKA F. (1961). — Paraproteinemia ohne kilnisch Nachweisbaren plasmocyton oder morbus Waldenström (*Dtschl. Arch. Klin. Med.* 207, 85).

76. SCHOBEL B. WEWALKA F. (1965). — Temporäre kryptogenetische paraproteïnämie (*Schw. Med. Wschr.* 95, 1.301).

77. SELIGMANN M. et HAMARD M. (1961). — Les modifications des protéines du serum dans la leucemie lymphoïde chronique (*Nouv. Rev. Fr. Hemat.,* 1, 759).

78. SELIGMANN M., DANON F. et MIHAESCO C. (1965). — Family studies in Waldenström macroglobulinemia in : The gamma globulins, Series Haematologica 4,50 (Copenhague, *Munksgaard, ed.*).

79. SELIGMANN M., MESHAKA G. et HUREZ D. (1967). — Les globulines myelomateuses sont-elles anormales ? (*Nouv. Rev. Fr. Hemat*).

80. SELIGMANN M. (1966). — A genetic predisposition to Waldenström's macroglobulinemia (*Acta Med. Scand.* 179, suppl. 445, 140).

81. SELIGMANN M., MESHAKA G. et DANON F. (1967). — Anomalies des immunoglobulines dans certaines agammaglobulinémies primitives (*Rev. Fr. Et. Clin. Bio.* 12, 603).

82. SELIGMANN M. et BASCH A. (1968). — The clinical significance of pathological immunoglobulins in plenary Seccion Papers, 12th Congr. Int. Soc. Haemat., New York, p. 21.

83. SELIGMANN M., DANON F., CLAUVEL J.P. (1967). — Les paraprotéines de type IG G et IG A en dehors de la maladie de Kahler (*Rev. Fr. Et. Clin. Bio.* 12, 681).

84. SELIGMAN M., DANON F., CLAUVEL J.P. (1971). — Immunoglobulines monoclonales décelées en l'absence de myélome ou de macroglobulinémie de Waldenström. Evolution dans 54 observations (*Nouv. Rev. Fr. Hémat.* 11, 677).

85. SMITH E.W. (1957). — Non myelomatosous paraproteinemia (*Clin. Res.* 5, 158).

86. SNAPPER et KAHN A.I. (1964). — Multiples myeloma (*Seminars in Hematology.* 1, 87).

87. SPENGLER G.A., BUTLER R. et FISCHER C. (1966). — On the question of familial occurrence of paraproteinemia (*Helv. Med. Acta.* 33, 208).

88. STEVENS A.R. (1965). — Evolution of multiples myeloma (*Arch. Int. Med.* 115, 90).

89. STOOP J.W., BALLIEUX R.E. et Weyers H.A. (1962). — Paraproteinemia and globulin deficiency (*Pediatrics.* 29, 97).

90. URIEL J. et GRABAR P. (1956). — Emploi des colorants dans l'analyse électrophorétique et immunoélectrophorétique en milieu gélifié (*Ann. Inst. Pasteur.* 90, 427).

91. VANDER J.B. et JONHSON H.A. (1960). — Chronic lymphatic leukemia and multiple myeloma in the same patient (*Ann. Int. Med.* 53, 1.052).

92. VIDEBAECK A. (1971). — Unusual cases of myelomatosis (*Brit. Med. J.* 2, 326).

93. WALDENSTROM J. (1960). — Diseases associated with abnormal plasmaproteins (*Proc. Roy. Soc. Med.* 53,789).

94. WALDENSTROM J. (1961). — Clinical diagnoses and biochemical findings in a material of 296 sera with M. Type, narrow, gammaglobulins (*Acta. Med. Scand.,* 367, 110).

95. WALDENSTROM J. (1962). — Monoclonal and polyclonal gammapathies and the biological system of gamma globulins (*Progress allergy.* 6, 320).

96. WALDENSTROM J. (1968). — Monoclonal and polyclonal hypergammaglobulinemia : clinical and biological significance *(Cambridge University Press).*

97. ZAWADZKI Z.A. et EDWARDS G.A. (1967). — Dysimmunoglobulinemia in the absence of clinical Features of multiples myeloma and macroglobulinemia (*Amer. J. Med.* 42, 67).

(Additif)

98. BURTIN P. (1961). — Utilisation de la cystéine dans l'étude immunoélectrophorétique des sérums de macroglobulinémie (*Rev. Fr. Et. Clin. et Bio.* 6, 284).

99. FINE J.M. (1968). — Diagnostic biochimique et immunologique du myélome et de la maladie de Waldenström (*Revue du Prat.* 18, 1.665).

100. FINE J.M., LAMbin P. et LEROUX P. (1972). — Dépistage électrophorétique des dysglobulinémies monoclonals chez les donneurs de sang (*Rev. Fr. de Transf.* XV, 47).

101. SELIGMANN L. et CLAUVEL J.P. (1968). — Problèmes posés par la découverte d'une immunoglobuline pathologique en l'absence de maladie de Kahler avérée (macroglobulémie exceptée) (*Revue du Prat.* XVIII, 11, 1.711).

Imprimerie Maurice Blanchard
15, rue du Louvre - 75001 Paris